

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. Juli 2005 (28.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/068436 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 239/47,
403/04, 409/06, 409/14, A61K 31/513, A61P 25/28

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/014872

(22) Internationales Anmeldedatum:
31. Dezember 2004 (31.12.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102004001873.1 14. Januar 2004 (14.01.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HENDRIX, Martin
[DE/DE]; Im Geroden 5, 51519 Odenthal (DE). BÄR-
FACKER, Lars [DE/DE]; Bachstr. 98, 46149 Oberhausen
(DE). HECKROTH, Heike [DE/DE]; August-Jung-Weg
34, 42113 Wuppertal (DE). KARTHAUS, Dagmar
[DE/DE]; Mittelstr. 36, 42697 Solingen (DE). TER-
STEEGEN, Adrian [DE/DE]; Florastr. 32, 42553 Velbert
(DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 6-AMINO-5-CYANO-PYRIMIDINE-4-ONES USED FOR IMPROVING PERCEPTION, POWER OF CONCENTRA-
TION, LEARNING EFFICIENCY, AND/OR MEMORY POWER

(54) Bezeichnung: 6-AMINO-5-CYANO-PYRIMIDIN-4-ONE ZUR VERBESSERUNG VON WAHRNEHMUNG, KONZENT-
RATIONS-, LERN- UND/ODER GEDÄCHTNISLEISTUNG

(57) Abstract: The invention relates to novel cyanopyrimidinones, methods for the production thereof, and the use thereof for pro-
ducing medicaments used for improving perception, power of concentration, learning efficiency, and/or memory capacity.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Cyanopyrimidinone, Verfahren zu ihrer Herstellung, und ihre Verwendung zur
Herstellung von Arzneimitteln zur Verbesserung von Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung.



WO 2005/068436 A1

6-AMINO-5-CYANO-PYRIMIDIN-4-ONE ZUR VERBESSERUNG VON WAHRNEHMUNG,
KONZENTRATIONS, LERN UND/ODER GEDÄCHTNISLEISTUNG

Die Erfindung betrifft neue Cyanopyrimidinone, Verfahren zu ihrer Herstellung, und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verbesserung von Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung.

- 5 Inhibition von Phosphodiesterasen moduliert die Spiegel der zyklischen Nukleotide 5'-3' zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) bzw. 5'-3' zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP). Diese zyklischen Nukleotide (cAMP und cGMP) sind wichtige second messenger und spielen daher eine zentrale Rolle in den zellulären Signaltransduktionskaskaden. Beide aktivieren unter anderem, aber nicht ausschließlich, jeweils wieder Proteinkinasen. Die von cAMP aktivierte
- 10 Proteinkinase wird Proteinkinase A (PKA) genannt, die von cGMP aktivierte Proteinkinase wird Proteinkinase G (PKG) genannt. Aktivierte PKA bzw. PKG können wiederum eine Reihe zellulärer Effektorproteine phosphorylieren (z.B. Ionenkanäle, G-Protein gekoppelte Rezeptoren, Strukturproteine). Auf diese Weise können die second messengers cAMP und cGMP die unterschiedlichsten physiologischen Vorgänge in den verschiedensten Organen kontrollieren. Die
- 15 zyklischen Nukleotide können aber auch direkt auf Effektormoleküle wirken. So ist z.B. bekannt, dass cGMP direkt auf Ionenkanäle wirken kann und hiermit die zelluläre Ionenkonzentration beeinflussen kann (Übersicht in: Wei et al., Prog. Neurobiol., 1998, 56: 37-64). Ein Kontrollmechanismus, um die Aktivität von cAMP und cGMP und damit diese physiologischen Vorgänge wiederum zu steuern, sind die Phosphodiesterasen (PDE). PDEs hydrolysieren die zyklischen
- 20 Monophosphate zu den inaktiven Monophosphaten AMP und GMP. Es sind mittlerweile mindestens 21 PDE-Gene beschrieben (Exp. Opin. Investig. Drugs 2000, 9, 1354-3784). Diese 21 PDE-Gene lassen sich aufgrund ihrer Sequenzhomologie in 11 PDE-Familien einteilen (Nomenklatur-Vorschlag siehe <http://depts.washington.edu/pde/Nomenclature.html>). Einzelne PDE-Gene innerhalb einer Familie werden durch Buchstaben unterschieden (z.B. PDE1A und
- 25 PDE1B). Falls noch unterschiedliche Splice-Varianten innerhalb eines Genes vorkommen, wird dies dann durch eine zusätzliche Nummerierung nach dem Buchstaben angegeben (z.B. PDE1A1).

- Die humane PDE9A wurde 1998 kloniert und sequenziert. Die Aminosäurenidentität zu anderen PDEs liegt bei maximal 34% (PDE8A) und minimal 28% (PDE5A). Mit einer Michaelis-Menten-Konstante (Km-Wert) von 170 nM ist PDE9A hochaffin für cGMP. Darüber hinaus ist PDE9A
- 30 selektiv für cGMP (Km-Wert für cAMP = 230 µM). PDE9A weist keine cGMP-Bindungsdomäne auf, die auf eine allosterische Enzymregulation durch cGMP schließen ließe. In einer Western Blot Analyse wurde gezeigt, dass die PDE9A im Mensch unter anderem in Hoden, Gehirn, Dünndarm, Skelettmuskulatur, Herz, Lunge, Thymus und Milz exprimiert wird. Die höchste Expression wurde in Gehirn, Dünndarm, Herz und Milz gefunden (Fisher et al., J. Biol. Chem., 1998, 273 (25):

15559-15564). Das Gen für die humane PDE9A liegt auf Chromosom 21q22.3 und enthält 21 Exons. Bislang wurden 4 alternative Splice-Varianten der PDE9A identifiziert (Guipponi et al., Hum. Genet., 1998, 103: 386-392). Klassische PDE-Inhibitoren hemmen die humane PDE9A nicht. So zeigen IBMX, Dipyridamole, SKF94120, Rolipram und Vinpocetin in Konzentrationen
5 bis 100 μM keine Inhibition am isolierten Enzym. Für Zaprinast wurde ein IC_{50} -Wert von 35 μM nachgewiesen (Fisher et al., J. Biol. Chem., 1998, 273 (25): 15559-15564).

Die Maus-PDE9A wurde 1998 von Soderling et al. (J. Biol. Chem., 1998, 273 (19): 15553-15558) kloniert und sequenziert. Diese ist wie die humane Form hochaffin für cGMP mit einem K_m von 70 nM. In der Maus wurde eine besonders hohe Expression in der Niere, Gehirn, Lunge und Herz
10 gefunden. Auch die Maus-PDE9A wird von IBMX in Konzentrationen unter 200 μM nicht gehemmt; der IC_{50} -Wert für Zaprinast liegt bei 29 μM (Soderling et al., J. Biol. Chem., 1998, 273 (19): 15553-15558). Im Rattengehirn wurde gezeigt, dass PDE9A in einigen Hirnregionen stark exprimiert wird. Dazu zählen der Bulbus olfactorius, Hippocampus, Cortex, Basalganglien und basales Vorderhirn (Andreeva et al., J. Neurosci., 2001, 21 (22): 9068-9076). Insbesondere
15 Hippocampus, Cortex und basales Vorderhirn spielen eine wichtige Rolle an Lern- und Gedächtnisvorgängen.

Wie oben bereits erwähnt, zeichnet sich PDE9A durch eine besonders hohe Affinität für cGMP aus. Deshalb ist PDE9A im Gegensatz zu PDE2A ($K_m = 10 \mu\text{M}$; Martins et al., J. Biol. Chem., 1982, 257: 1973-1979), PDE5A ($K_m = 4 \mu\text{M}$; Francis et al., J. Biol. Chem., 1980, 255: 620-626),
20 PDE6A ($K_m = 17 \mu\text{M}$; Gillespie and Beavo, J. Biol. Chem., 1988, 263 (17): 8133-8141) und PDE11A ($K_m = 0.52 \mu\text{M}$; Fawcett et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 2000, 97 (7): 3702-3707) schon bei niedrigen physiologischen Konzentrationen aktiv. Im Gegensatz zu PDE2A (Murashima et al., Biochemistry, 1990, 29: 5285-5292) wird die katalytische Aktivität von PDE9A nicht durch cGMP gesteigert, da es keine GAF-Domäne (cGMP-Bindedomäne, über die die PDE Aktivität
25 allosterisch gesteigert wird) aufweist (Beavo et al., Current Opinion in Cell Biology, 2000, 12: 174-179). PDE9A-Inhibitoren können deshalb zu einer Erhöhung der basalen cGMP Konzentration führen.

Die US 5,002,949 offenbart Cyanopyrimidinone zur Inhibierung von weißen Thrombusformationen.

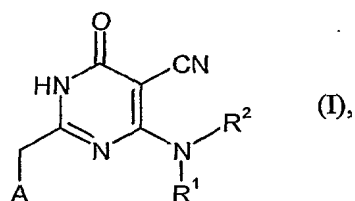
30 In WO 02/06288 werden Cyanopyrimidinone mit mGluR antagonistischer Wirkung beschrieben.

In WO 95/10506 offenbart Cyanopyrimidinone zur Behandlung von Depression und der Alzheimer'schen Krankheit.

In EP 130735 werden Cyanopyrimidine als cardiotonische Reagentien beschrieben.

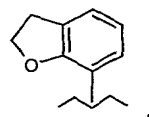
US 5,256,668 und WO 99/41253 offenbaren Cyanopyrimidine mit antiviraler Wirkung.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



5 in welcher

A Phenyl, Heteroaryl oder eine Gruppe der Formel



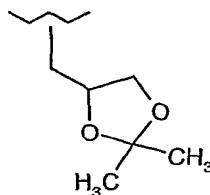
wobei Phenyl und Heteroaryl gegebenenfalls mit bis zu 2 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Heteroaryl, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert sind,

10

wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls mit einer Gruppe der Formel -NR³R⁴, in welcher R³ C₁-C₆-Alkyl und R⁴ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkoxy(C₁-C₆)-alkyl bedeuten, und

Heteroaryl gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkoxy substituiert ist,

R¹ C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy(C₁-C₆)alkyl, Benzyl oder eine Gruppe der



15

Formel

wobei C₃-C₈-Cycloalkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl oder Trifluormethyl,

C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls mit Heteroaryl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder Hydroxy,

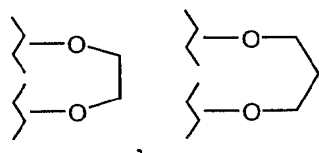
und Benzyl gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkoxy oder Halogen substituiert ist,

20

R² Wasserstoff,

oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, ein 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bilden, welches gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_6 -Alkyl, Hydroxy, Cyano, Oxo, Heteroaryl, Benzyl, Formyl, C_1 - C_6 -Alkylcarbonyl und einer der folgenden Gruppen



, die über die beiden Sauerstoffatome an eines der Kohlenstoffatome im Heterocyclus gebunden sind, substituiert ist,

wobei C_1 - C_6 -Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy oder Heteroaryl substituiert ist,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) und tautomeren Formen existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen.

Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanol-

amin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dehydroabietylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen
5 Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

C₁-C₆-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4
10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, 2-Butyl, tert.-Butyl, 2-Pentyl, 3-Pentyl und n-Hexyl.

C₁-C₆-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

15 C₁-C₆-Alkoxy(C₁-C₆)-alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, der an einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen gebunden ist. Bevorzugte Beispiele umfassen Methoxymethyl, 2-Methoxyethyl, Ethoxymethyl und 2-Ethoxyethyl.

20 C₁-C₆-Alkylcarbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylcarbonylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, n-Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl und tert.-Butylcarbonyl.

3- bis 8-gliedriges Cycloalkyl steht für gesättigte Cycloalkylreste mit 3 bis 8, bevorzugt 3 bis 6 und besonders bevorzugt 5 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cyclus. Bevorzugte Beispiele umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.
25

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor, Brom, besonders bevorzugt Fluor und Chlor.

Heteroaryl steht für einen aromatischen, monocyclischen Rest mit 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis
30 zu 2 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebunden

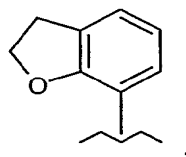
sein. Bevorzugte Beispiele umfassen Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl und Pyridazinyl.

- 5 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl steht für einen monocyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten heterocyclischen Rest mit 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S. Als Heteroatome sind N und O bevorzugt. Bevorzugte Beispiele umfassen Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Pyranyl, Thiopyranyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl und Piperazinyl.

- 10 Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, ist, soweit nicht anders spezifiziert, eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten bevorzugt.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), in welcher

A Phenyl, Heteroaryl oder eine Gruppe der Formel

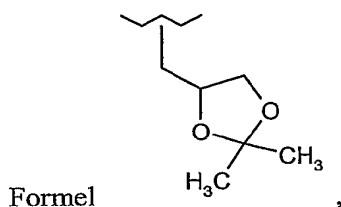


- 15 wobei Phenyl und Heteroaryl gegebenenfalls mit bis zu 2 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Heteroaryl, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert sind,

wobei C₁-C₄-Alkyl gegebenenfalls mit einer Gruppe der Formel -NR³R⁴, in welcher R³ C₁-C₄-Alkyl und R⁴ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkoxy(C₁-C₄)-alkyl bedeuten, und

Heteroaryl gegebenenfalls mit C₁-C₄-Alkoxy substituiert ist,

- 20 R¹ C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy(C₁-C₄)alkyl, Benzyl oder eine Gruppe der



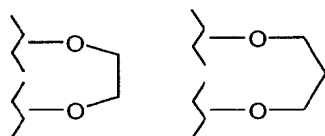
wobei C₃-C₆-Cycloalkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl oder Trifluormethyl,

C₁-C₄-Alkyl gegebenenfalls mit Heteroaryl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder Hydroxy, und Benzyl gegebenenfalls mit C₁-C₄-Alkoxy oder Halogen substituiert ist,

R² Wasserstoff,

oder

- 5 R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, ein 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bilden, welches gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄-Alkyl, Hydroxy, Cyano, Oxo, Heteroaryl, Benzyl, Formyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und einer der folgenden Gruppen

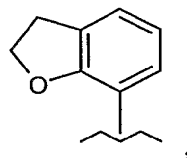


- 10 , die über die beiden Sauerstoffatome an eines der Kohlenstoffatome im Heterocyclus gebunden sind, substituiert ist,

wobei C₁-C₄-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy oder Heteroaryl substituiert ist,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

- 15 Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), in welcher



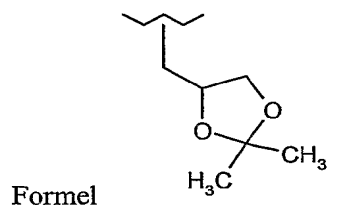
A Phenyl, Thienyl oder eine Gruppe der Formel

wobei Phenyl und Thienyl gegebenenfalls mit bis zu 2 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Pyridyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert sind,

wobei C₁-C₄-Alkyl gegebenenfalls mit einer Gruppe der Formel -NR³R⁴, in welcher R³ C₁-C₄-Alkyl und R⁴ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkoxy(C₁-C₄)-alkyl bedeuten, und

Pyridyl gegebenenfalls mit C₁-C₄-Alkoxy substituiert ist,

R¹ C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy(C₁-C₄)alkyl, Benzyl oder eine Gruppe der



wobei C₃-C₆-Cycloalkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl oder Trifluor-methyl,

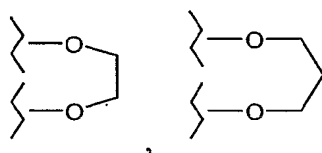
C₁-C₄-Alkyl gegebenenfalls mit Pyridyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder Hydroxy,

und Benzyl gegebenenfalls mit C₁-C₄-Alkoxy, Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist,

R² Wasserstoff,

oder

R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, ein 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidiny, Piperidiny, Piperaziny und Morpholiny bilden, welches gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄-Alkyl, Hydroxy, Cyano, Oxo, Heteroaryl, Benzyl, Formyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und einer der folgenden Gruppen

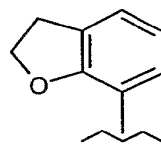


, die über die beiden Sauerstoffatome an eines der Kohlenstoffatome im Heterocyclus gebunden sind, substituiert ist,

wobei C₁-C₄-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy oder Pyridyl substituiert ist,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), in welcher

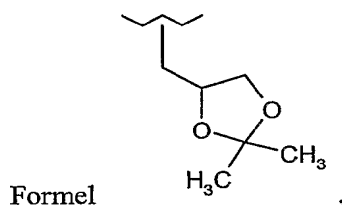


A Phenyl, Thienyl oder eine Gruppe der Formel

wobei Phenyl gegebenenfalls mit bis zu 2 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Pyridyl, Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert ist,

5 wobei Methyl gegebenenfalls mit einer Gruppe der Formel $-NR^3R^4$, in welcher R^3 Methyl und R^4 Wasserstoff oder 2-Methoxyethyl bedeuten, und Pyridyl gegebenenfalls mit Methoxy substituiert ist,

R^1 C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Methyl, Ethyl, Propyl, 2-Methoxyethyl, Benzyl oder eine Gruppe der

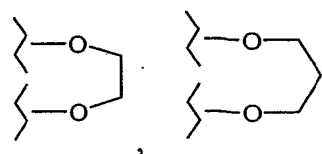


10 wobei C_3 - C_6 -Cycloalkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, Methyl oder Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Propyl gegebenenfalls mit Pyridyl, Cyclopropyl oder Hydroxy, und Benzyl gegebenenfalls mit Methoxy, Ethoxy, Fluor oder Chlor substituiert ist,

R^2 Wasserstoff,

oder

15 R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, ein 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidiny, Piperidiny, Piperaziny und Morpholiny bilden, welches gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, Propyl, tert.-Butyl, Hydroxy, Cyano, Oxo, Pyridyl, Benzyl, Formyl, 20 Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl und einer der folgenden Gruppen



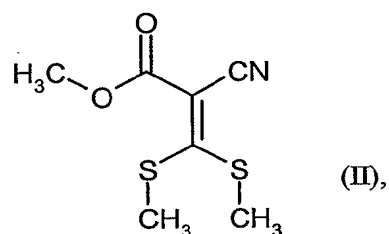
, die über die beiden Sauerstoffatome an eines der Kohlenstoffatome im Heterocyclus gebunden sind, substituiert ist,

wobei Methyl, Ethyl und Propyl gegebenenfalls mit Hydroxy oder Pyridyl substituiert sind,

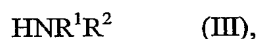
5 bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

[A] eine Verbindung der Formel



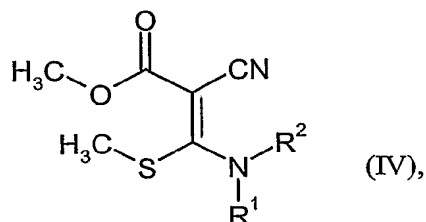
10 zunächst mit einer Verbindung der Formel



in welcher

R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

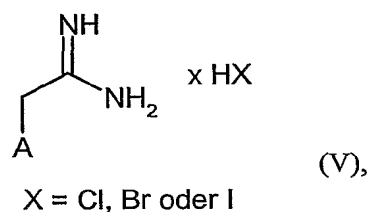
bei erhöhter Temperatur in einem inerten Lösemittel oder auch in Abwesenheit eines
15 Lösemittels in eine Verbindung der Formel



in welcher

R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

überführt und diese dann in einem inerten Lösemittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel



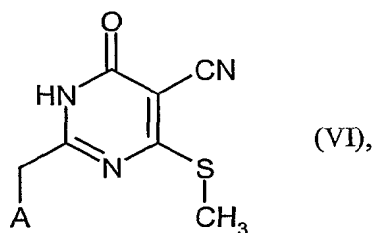
5 in welcher

A die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,

umsetzt

oder in veränderter Reihenfolge der Reaktionspartner

10 [B] eine Verbindung der Formel (II) zunächst mit einer Verbindung der Formel (V) in einem inerten Lösemittel in Gegenwart einer Base in eine Verbindung der Formel



in welcher

A die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,

15 überführt und diese dann bei erhöhter Temperatur in einem inerten Lösemittel oder auch in Abwesenheit eines Lösemittels mit einer Verbindung der Formel (III) umsetzt,

und die jeweils resultierenden Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösemitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

20 Die Verbindung der Formel (II) ist literaturbekannt (R. Gompper, W. Toepfl, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2861-2870). Die Verbindungen der Formeln (III) und (V) sind kommerziell erhältlich, literatur-

bekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden (siehe z.B. H. Gielen, C. Alonso-Alija, M. Hendrix, U. Niewöhner, D. Schauß, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 419-421).

5 Für den Verfahrensschritt (II) + (III) \rightarrow (IV) eignen sich hochsiedende, inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Toluol, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Sulfolan. Ebenso ist es möglich, die Reaktion ohne Lösemittel in der Schmelze durchzuführen. Besonders bevorzugt ist eine Reaktionsführung ohne Lösemittel oder in Dimethylformamid, Acetonitril oder Toluol.

10 Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +70°C bis +200°C, bevorzugt in einem Temperaturbereich von +100°C bis +150°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Verbindung der Formel (III) wird hierbei in einer Menge von 1 bis 2 Mol, bevorzugt in einer äquivalenten Menge von 1 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (II), eingesetzt.

15 Für den Verfahrensschritt (VI) + (III) \rightarrow (I) eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, die Reaktion ohne Lösemittel durchzuführen. Besonders bevorzugt ist eine Reaktionsführung ohne Lösemittel oder in Acetonitril.

20 Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +50°C bis +150°C, bevorzugt in einem Temperaturbereich von +70°C bis +100°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Verbindung der Formel (III) wird hierbei in einer Menge von 1 bis 10 Mol, bevorzugt in einem Überschuss von 3 bis 10 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (VI), eingesetzt.

25 Für den Verfahrensschritt (IV) + (V) \rightarrow (I) bzw. (II) + (V) \rightarrow (VI) eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Dioxan oder Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist für den Verfahrensschritt (IV) + (V) \rightarrow (I) Di-
30 methylformamid oder Acetonitril und für den Verfahrensschritt (II) + (V) \rightarrow (VI) Ethanol.

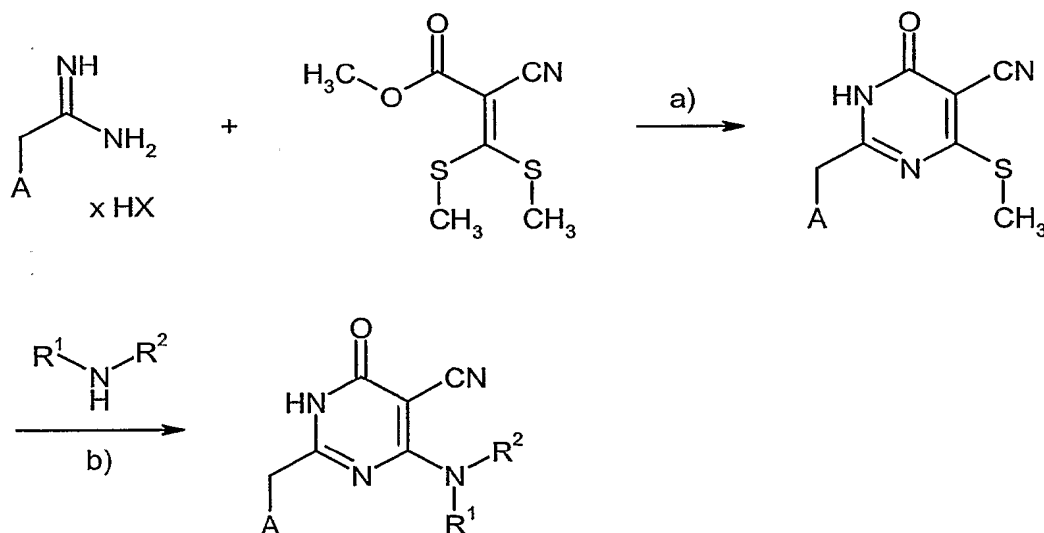
Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +50°C bis +150°C, bevorzugt in einem Temperaturbereich von +70°C bis +100°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- 5 Als Basen für den Verfahrensschritt (IV) + (V) → (I) bzw. (II) + (V) → (VI) eignen sich bevorzugt Alkalicarbonat wie Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Cäsiumcarbonat oder organische Amin-Basen wie beispielsweise Pyridin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, *N*-Methylmorpholin oder *N*-Methylpiperidin. Besonders bevorzugt ist Kaliumcarbonat oder Triethylamin.

- Die Base wird hierbei in einer Menge von 1.5 bis 4 Mol, bevorzugt in einer Menge von 1.5 bis 2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (IV) bzw. (II), eingesetzt. Die Verbindung der Formel (V) wird in einer Menge von 1 bis 1.5 Mol, bevorzugt in einer Menge von 1.2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (IV) bzw. (II), eingesetzt.

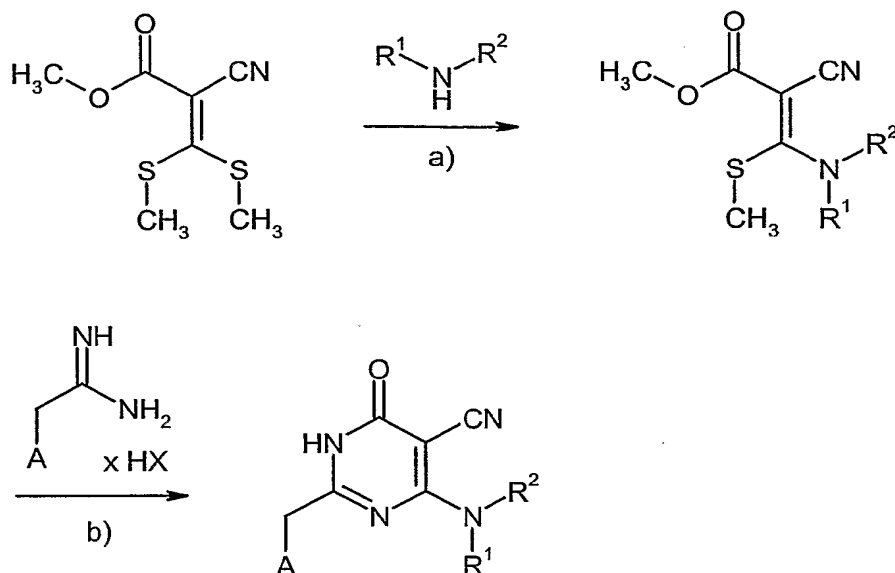
Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch die folgenden Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

15 Schema I:



X = Cl, Br

a) Ethanol, Triethylamin, 5-16 h Rückfluss; b) Acetonitril, 85-90°C, 1-7 Tage.

Schema II:

X = Cl, Br

- a) 1. Toluol, Bortrifluorid-Etherat, RT, 30 min.; 2. Amin-Komponente R^1R^2NH , 150°C, 16 h; oder:
 5 Schmelze der Ausgangsverbindungen bei 150°C, 1-16 h; b) DMF, Triethylamin, 100°C, 16 h oder DMF, Kaliumcarbonat, 90°C, 16 h.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum. Sie zeichnen sich insbesondere durch eine Inhibition von PDE9A aus.

- Überraschenderweise wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung
 10 von Arzneimitteln zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung oder Gedächtnisleistung geeignet sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Verbesserung von Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung eingesetzt werden.

- 15 Besonders eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung, oder Gedächtnisleistung nach kognitiven Störungen, wie sie insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive impairment“, Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatische Demenz, allgemeine Konzentrationsstörungen, Kon-
 20

- zentrationstörungen in Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Alzheimer'sche Krankheit, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinson'sche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, 5 Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose.

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann mit folgenden biologischen Assays gezeigt werden:

PDE-Inhibition

- 10 Rekombinante PDE1C (GenBank/EMBL Accession Number: NM_005020, Loughney et al. *J. Biol. Chem.* **1996** 271, 796-806), PDE2A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_002599, Rosman et al. *Gene* **1997** 191, 89-95), PDE3B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_000922, Miki et al. *Genomics* **1996**, 36, 476-485), PDE4B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_002600, Obernolte et al. *Gene*. **1993**, 129, 239-247), PDE5A (GenBank/EMBL Accession 15 Number: NM_001083, Loughney et al. *Gene* **1998**, 216, 139-147), PDE7B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_018945, Hetman et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2000**, 97, 472-476), PDE8A (GenBank/EMBL Accession Number: AF_056490, Fisher et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1998** 246, 570-577), PDE9A (Fisher et al., *J. Biol. Chem.* 1998, 273 (25): 15559-15564), PDE10A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_06661, Fujishige et al. *J Biol Chem.* **1999**, 274, 18438-45), PDE11A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_016953, Fawcett et al. *Proc. 20 Natl. Acad. Sci.* **2000**, 97, 3702-3707) wurden mit Hilfe des pFASTBAC Baculovirus Expressionssystem (GibcoBRL) in Sf9-Zellen exprimiert.

- Die Testsubstanzen werden zur Bestimmung ihrer *in vitro* Wirkung an PDE9A in 100% DMSO aufgelöst und seriell verdünnt. Typischerweise werden Verdünnungsreihen von 200 μ M bis 25 1.6 μ M hergestellt (resultierende Endkonzentrationen im Test: 4 μ M bis 0.032 μ M). Jeweils 2 μ L der verdünnten Substanzlösungen werden in die Vertiefungen von Mikrotiterplatten (Isoplate; Wallac Inc., Atlanta, GA) vorgelegt. Anschließend werden 50 μ L einer Verdünnung des oben beschriebenen PDE9A-Präparates hinzugefügt. Die Verdünnung des PDE9A-Präparates wird so gewählt, dass während der späteren Inkubation weniger als 70% des Substrates umgesetzt wird 30 (typische Verdünnung: 1:10000; Verdünnungspuffer: 50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM MgCl₂, 1.7 mM EDTA, 0.2% BSA). Das Substrat, [8-³H] guanosine 3', 5'-cyclic phosphate (1 μ Ci/ μ L; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) wird 1:2000 mit Assaypuffer (50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM MgCl₂, 1.7 mM EDTA) auf eine Konzentration von 0.0005 μ Ci/ μ L verdünnt.

Durch Zugabe von 50 μL (0.025 μCi) des verdünnten Substrates wird die Enzymreaktion schließlich gestartet. Die Testansätze werden für 60 min bei Raumtemperatur inkubiert und die Reaktion durch Zugabe von 25 μL eines in Assaypuffer gelösten PDE9A-Inhibitors (z.B. der Inhibitor aus Herstellbeispiel 1, 10 μM Endkonzentration) gestoppt. Direkt im Anschluss werden

5 25 μL einer Suspension mit 18 mg/mL Yttrium Scintillation Proximity Beads (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ.) hinzugefügt. Die Mikrotiterplatten werden mit einer Folie versiegelt und für 60 min bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend werden die Platten für 30 s pro Vertiefung in einem Microbeta Szintillationzähler (Wallac Inc., Atlanta, GA) vermessen. IC_{50} -Werte werden anhand der graphischen Auftragung der Substanzkonzentration

10 gegen die prozentuale Inhibition bestimmt.

Die *in vitro* Wirkung von Testsubstanzen an rekombinanter PDE3B, PDE4B, PDE7B, PDE8A, PDE10A und PDE11A wird nach dem oben für PDE9A beschriebenen Testprotokoll mit folgenden Anpassungen bestimmt: Als Substrat wird [5',8- ^3H] adenosine 3', 5'-cyclic phosphate (1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) verwendet. Die Zugabe einer

15 Inhibitorlösung zum Stoppen der Reaktion ist nicht notwendig. Stattdessen wird in Anschluss an die Inkubation von Substrat und PDE direkt mit der Zugabe der Yttrium Scintillation Proximity Beads wie oben beschrieben fortgefahren und dadurch die Reaktion gestoppt. Für die Bestimmung einer entsprechenden Wirkung an rekombinanter PDE1C, PDE2A und PDE5A wird das Protokoll zusätzlich wie folgt angepasst: Bei PDE1C werden zusätzlich Calmodulin 10^{-7} M und CaCl_2 3 mM

20 zum Reaktionsansatz gegeben. PDE2A wird im Test durch Zugabe von cGMP 1 μM stimuliert und mit einer BSA-Konzentration von 0.01% getestet. Für PDE1C und PDE2A wird als Substrat [5',8- ^3H] adenosine 3', 5'-cyclic phosphate (1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ), für PDE5A [8- ^3H] guanosine 3', 5'-cyclic phosphate (1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) eingesetzt.

25 Repräsentative Beispiele für die selektiv PDE9A-inhibierende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen sind anhand der IC_{50} -Werte in den Tabellen 1 bis 3 aufgeführt:

Tabellen 1-3: Inhibition von PDE-Isoenzymen (human) durch Beispiele 38, 112 und 113

Tabelle 1: Beispiel 38

| Isoenzym | IC₅₀ [nM] |
|-----------------|-----------------------------|
| PDE1C | > 4000 |
| PDE2A | > 4000 |
| PDE3B | > 4000 |
| PDE4B | > 4000 |
| PDE7B | 2200 |
| PDE8A | 4000 |
| PDE9A | 5 |
| PDE10A | > 4000 |
| PDE11 | > 4000 |

Tabelle 2: Beispiel 112

| Isoenzym | IC₅₀ [nM] |
|-----------------|-----------------------------|
| PDE1C | > 4000 |
| PDE2A | > 4000 |
| PDE3B | > 4000 |
| PDE4B | > 4000 |
| PDE7B | > 4000 |
| PDE8A | > 4000 |
| PDE9A | 5 |
| PDE10A | > 4000 |
| PDE11 | > 4000 |

5 Tabelle 3: Beispiel 113

| Isoenzym | IC₅₀ [nM] |
|-----------------|-----------------------------|
| PDE1C | > 4000 |
| PDE2A | > 4000 |
| PDE3B | > 4000 |
| PDE4B | > 4000 |
| PDE7B | > 4000 |

| Isoenzym | IC ₅₀ [nM] |
|----------|-----------------------|
| PDE8A | > 4000 |
| PDE9A | 15 |
| PDE10A | > 4000 |
| PDE11 | 1500 |

Langzeitpotenzierung

Langzeitpotenzierung wird als ein zelluläres Korrelat für Lern- und Gedächtnisvorgänge angesehen. Zur Bestimmung, ob PDE9-Inhibition einen Einfluss auf Langzeitpotenzierung hat, kann folgende Methode angewandt werden:

Rattenhippocampi werden in einen Winkel von etwa 70 Grad im Verhältnis zur Schnittklinge platziert (Chopper). In Abständen von 400 µm wird der Hippokampus zerschnitten. Die Schnitte werden mit Hilfe eines sehr weichen, stark benetzten Pinsels (Marderhaar) von der Klinge genommen und in ein Glasgefäß mit carbogenisierter gekühlter Nährlösung (124 mM NaCl, 4.9 mM KCl, 1.3 mM MgSO₄ x 7 H₂O, 2.5 mM CaCl₂ wasserfrei, 1.2 mM KH₂PO₄, 25.6 mM NaHCO₃, 10 mM Glucose, pH 7.4) überführt. Während der Messung befinden sich die Schnitte in einer temperierten Kammer unter einem Flüssigkeitsspiegel von 1-3 mm Höhe. Die Durchflussrate beträgt 2.5 ml/min. Die Vorbeegasung erfolgt unter geringen Überdruck (etwa 1 atm) sowie über eine Mikrokanüle in der Vorkammer. Die Schnittkammer ist mit der Vorkammer so verbunden, dass eine Minizirkulation aufrechterhalten werden kann. Als Antrieb der Minizirkulation wird das durch die Mikrokanüle ausströmende Carbogen eingesetzt. Die frisch präparierten Hippokampus-schnitte werden mindestens 1 Stunde bei 33°C in der Schnittkammer adaptiert.

Die Reizstärke wird so gewählt, dass die fokalen exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (fEPSP) 30 % des maximalen exzitatorischen postsynaptischen Potentials (EPSP) betragen. Mit Hilfe einer monopolaren Stimulationselektrode, die aus lackiertem Edelstahl besteht und eines stromkonstanten, biphasischen Reizgenerators (AM-Systems 2100), werden lokal die Schaffer-Kollateralen erregt (Spannung: 1-5 V, Impulsbreite einer Polarität 0.1 ms, Gesamtimpuls 0.2 ms). Mit Hilfe von Glaselektroden (Borosilikatglas mit Filament, 1-5 MOhm, Durchmesser: 1.5 mm, Spitzendurchmesser: 3-20 µm), die mit normaler Nährlösung gefüllt sind, werden aus dem Stratum radiatum die exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (fEPSP) registriert. Die Messung der Feldpotentiale geschieht gegenüber einer chlorierten Referenzelektrode aus Silber, die sich am Rande der Schnittkammer befindet, mit Hilfe eines Gleichspannungsverstärkers. Das Filtern der Feldpotentiale erfolgt über einen Low-Pass Filter (5 kHz). Für die statistische Analyse der

Experimente wird der Anstieg (slope) der fEPSPs (fEPSP-Anstieg) ermittelt. Die Aufnahme, Analyse und Steuerung des Experimentes erfolgt mit Hilfe eines Softwareprogrammes (PWIN), welches in der Abteilung Neurophysiologie entwickelt worden ist. Die Mittelwertbildung der fEPSP-Anstiegswerte zu den jeweiligen Zeitpunkten und die Konstruktion der Diagramme erfolgt mit Hilfe der Software EXCEL, wobei ein entsprechendes Makro die Aufnahme der Daten automatisiert.

Superfusion der Hippokampusschnitte mit einer 10 μ M Lösung der erfindungsgemäßen Verbindungen führt zu einer signifikanten Steigerung der LTP.

Die *in vivo*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann zum Beispiel wie folgt gezeigt werden:

Sozialer Wiedererkennungstest

Der Soziale Wiedererkennungstest ist ein Lern- und Gedächtnistest. Er misst die Fähigkeit von Ratten, zwischen bekannten und unbekannten Artgenossen zu unterscheiden. Deshalb eignet sich dieser Test zur Prüfung der lern- oder gedächtnisverbessernden Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Adulte Ratten, die in Gruppen gehalten werden, werden 30 min vor Testbeginn einzeln in Testkäfige gesetzt. Vier min vor Testbeginn wird das Testtier in eine Beobachtungsbox gebracht. Nach dieser Adaptationszeit wird ein juveniles Tier zu dem Testtier gesetzt und 2 min lang die absolute Zeit gemessen, die das adulte Tier das Junge inspiziert (Trial 1). Gemessen werden alle deutlich auf das Jungtier gerichteten Verhaltensweisen, d.h. ano-genitale Inspektion, Verfolgen sowie Fellpflege, bei denen das Alttier einen Abstand von höchstens 1 cm zu dem Jungtier hatte. Danach wird das Juvenile herausgenommen, das Adulte mit einer erfindungsgemäßen Verbindung oder Vehikel behandelt und anschließend in seinen Heimkäfig zurückgesetzt. Nach einer Retentionszeit von 24 Stunden wird der Test wiederholt (Trial 2). Eine verringerte Soziale Interaktionszeit im Vergleich zu Trial 1 zeigt an, dass die adulte Ratte sich an das Jungtier erinnert.

Die adulten Tiere werden entweder in einem festgelegten Zeitabstand (z.B. 1 Stunde) vor Trial 1 oder direkt im Anschluss an Trial 1 entweder mit Vehikel (10 % Ethanol, 20 % Solutol, 70 % physiologische Kochsalzlösung) oder 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1.0 mg/kg bzw. 3.0 mg/kg erfindungsgemäßer Verbindung, gelöst in 10 % Ethanol, 20 % Solutol, 70 % physiologische Kochsalzlösung intraperitoneal injiziert. Vehikel behandelte Ratten zeigen keine Reduktion der sozialen Interaktionszeit in Trial 2 verglichen mit Trial 1. Sie haben folglich vergessen, dass sie schon einmal Kontakt mit dem Jungtier hatten. Überraschenderweise ist die soziale Interaktionszeit im zweiten

Durchgang nach Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen signifikant gegenüber den Vehikel behandelten reduziert. Dies bedeutet, dass die substanzbehandelten Ratten sich an das juvenile Tier erinnert haben und somit die erfindungsgemäßen Verbindungen eine verbessernde Wirkung auf Lernen und Gedächtnis aufweist.

- 5 Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0.5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen,
10 die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln hergestellt, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

- 15 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Sie kann aber auch durch Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays, oder topisch über die Haut erfolgen.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0.001 bis 10, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0.005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.
20

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit
25 weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/-
30 flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen. Die Angabe "w/v" bedeutet "weight/volume" (Gewicht/Volumen). So bedeutet beispielsweise "10% w/v": 100 ml Lösung oder Suspension enthalten 10 g Substanz.

Abkürzungen:

| | |
|----------------|---|
| DCI | direkte chemische Ionisation (bei MS) |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| d. Th. | der Theorie (bei Ausbeute) |
| ESI | Elektrospray-Ionisation (bei MS) |
| Fp. | Schmelzpunkt |
| h | Stunde(n) |
| HPLC | Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie |
| LC-MS | Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie |
| min | Minute(n) |
| MS | Massenspektroskopie |
| NMR | Kernresonanzspektroskopie |
| R _f | Retentionsindex (bei DC) |
| RT | Raumtemperatur |
| R _t | Retentionszeit (bei HPLC) |

LC-MS- und HPLC-Methoden:**Methode 1:**

- 5 Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50 %-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50 %-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100 % A → 0.2 min 100 % A → 2.9 min 30 % A → 3.1 min 10 % A → 4.5 min 10 % A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 2:

Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50 %-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50 %-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100 % A → 0.2 min 100 % A →
5 2.9 min 30 % A → 3.1 min 10 % A → 4.5 min 10 % A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 3:

Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50 %-ige Ameisensäure,
10 Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50 %-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 % A, Fluss 1 ml/min → 2.5 min 30 % A, Fluss 2 ml/min → 3.0 min 5 % A, Fluss 2 ml/min → 4.5 min 5 % A, Fluss 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4:

Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi
15 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50 %-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50 %-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 % A, Fluss 1 ml/min → 2.5 min 30 % A, Fluss 2 ml/min → 3.0 min 5 % A, Fluss 2 ml/min → 4.5 min 5 % A, Fluss 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208- 400 nm.

Methode 5:

20 Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50 %-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50 %-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 % A, Fluss 1 ml/min → 2.5 min 30 % A, Fluss 2 ml/min → 3.0 min 5 % A, Fluss 2 ml/min → 4.5 min 5 % A, Fluss 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

25 Methode 6:

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50 %-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50 %-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 % A, Fluss 1 ml/min → 2.5 min 30 % A, Fluss 2 ml/min → 3.0 min 5 % A, Fluss 2 ml/min → 4.5 min 5 % A,
30 Fluss 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 7:

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50 %-ige Ameisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50 %-ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 0 % B → 2.9 min 70 % B →
5 3.1 min 90 % B → 4.5 min 90 % B; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 8:

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50 %-ige Ameisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50 %-ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 5 % B → 2.0 min 40 % B →
10 4.5 min 90 % B → 5.5 min 90 % B; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min; Ofen: 45°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 9:

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50 %-ige Ameisensäure / l, Eluent
15 B: Acetonitril + 500 µl 50 %-ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 0 % B → 0.2 min 0 % B → 2.9 min 70 % B → 3.1 min 90 % B → 4.5 min 90 % B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 10:

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith
20 SpeedROD RP-18e 50 mm x 4.6 mm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50 %-ige Ameisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50 %-ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 10 % B → 3.0 min 95 % B → 4.0 min 95 % B; Ofen: 35°C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 3.0 min 3.0 ml/min → 4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 11:

25 Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Uptisphere C 18 50 mm x 2.0 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5 % B → 2.0 min 40 % B → 4.5 min 90 % B → 5.5 min 90 % B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 12:

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml HClO₄ / 1 Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B → 0.5 min 2% B → 4.5 min 90 % B → 6.5 min 90 % B; Fluss: 0.75 ml/min; Temperatur: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 13:

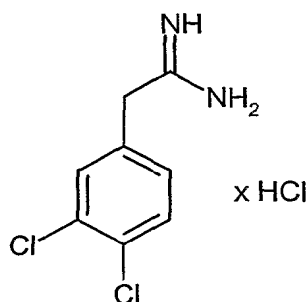
Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 125 mm x 4 mm, 5 µm; Eluent A: 5 ml HClO₄ / 1 Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2 % B → 0.5 min 2 % B → 4.5 min 90 % B → 6.5 min 90% B; Fluss: 0.75 ml/min; Temperatur: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Ausgangsverbindungen:

Die für die folgenden Umsetzungen benötigten Amidine werden aus den entsprechenden Nitrilen bzw. Estern gemäß Gielen H., Alonso-Alija C., Hendrix M., Niewöhner U., Schaub D., *Tetrahedron Lett.* **43**, 419-421 (2002) hergestellt.

5 Beispiel 1A

2-(3,4-Dichlorphenyl)ethanamidin-Hydrochlorid

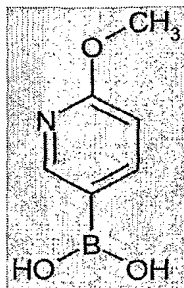


Unter einer Argonatmosphäre werden 2.88 g (54 mmol) Ammoniumchlorid in 50 ml Toluol suspendiert und auf 0°C abgekühlt. Nach Zutropfen von 27 ml einer 2 M Trimethylaluminium-Lösung in Toluol wird das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und 1.5 h nachgerührt. Es werden 5 g (27 mmol) 3,4-Dichlorphenylacetonitril zugegeben und der Ansatz über Nacht bei 80°C gerührt. Nach Abkühlen auf 0°C werden 50 ml Methanol zugetropft. Das Produkt wird vom ausgefallenen Feststoff durch Absaugen getrennt und der Filterkuchen mehrfach mit Methanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden bis zur Trockene eingeeengt, der Rückstand dann in 15 Dichlormethan/Methanol 10:1 aufgeschlämmt und wiederum abgesaugt. Das Filtrat ergibt nach Einengen 6.2 g (77% d. Th.) der Titelverbindung.

MS (ESIpos): $m/z = 203$ $[M+H]^+$.

Beispiel 2A

6-Methoxypyridin-3-ylboronsäure



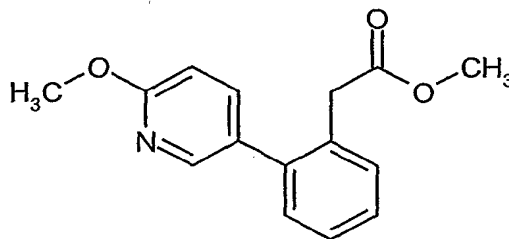
1 g (5.32 mmol) 5-Brom-2-methoxypyridin wird in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und
5 auf -78°C abgekühlt. Nach Zugabe von 0.4 g (6.38 mmol) einer 1.6 M n-Butyllithium-Lösung in
Hexan entsteht eine gelbe Lösung, die 30 min bei der gegebenen Temperatur gerührt wird. Nach
Zugabe von 3 g (15.9 mmol) Triisopropylborat wird eine weitere Stunde gerührt, wobei sich die
Lösung auf -20°C erwärmt. Man versetzt mit Wasser und rührt über Nacht nach. Die Rohlösung
10 wird mit 1 N Salzsäure auf pH 5 angesäuert und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die
organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt, wobei ein
hellbrauner Feststoff erhalten wird, der mit Diethylether aufgeschlämmt und filtriert wird. Es
werden 0.38 g (47 % d. Th.) des Produktes isoliert.

MS (ESIpos): $m/z = 154 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 3.83$ (s, 3H), 6.76 (d, 1H), 8.0 (dd, 1H), 8.52 (s, 1H).

15 **Beispiel 3A**

Methyl [2-(6-methoxypyridin-3-yl)phenyl]acetat



1.35 g (5.89 mmol) Methyl (2-bromphenyl)acetat werden mit 1 g (6.55 mmol) 6-Methoxypyridin-
3-ylboronsäure und 1.98 g (13.09 mmol) Cäsiumfluorid unter Argon in 20 ml 1,2-Dimethoxyethan
20 vorgelegt. Nach Zugabe von 0.22 g (0.19 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) wird die
Reaktionsmischung 4 h bei 100°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird eine

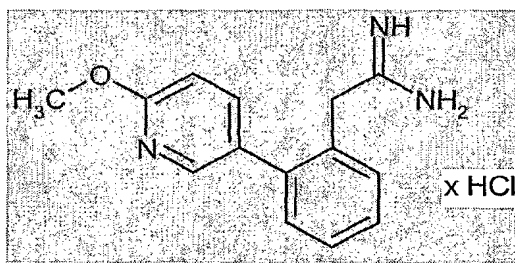
Mischung aus Ethylacetat und Wasser zugesetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 9:1). Es werden 1.1 g (68% d. Th.) des Produktes erhalten.

- 5 LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.1$ min., MS (ESIpos): $m/z = 258$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 3.51$ (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.9 (s, 3H), 6.89 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.63 (dd, 1H), 8.08 (m, 1H).

Beispiel 4A

2-[2-(6-Methoxypyridin-3-yl)phenyl]ethanimidamid-Hydrochlorid



10

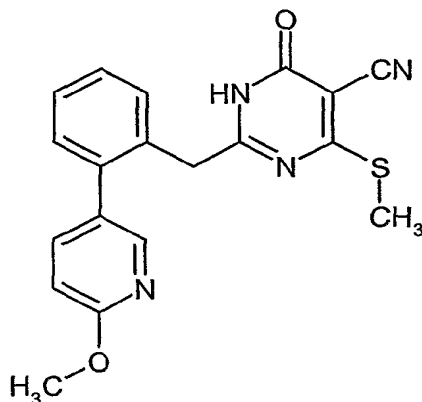
Unter einer Argonatmosphäre werden 1.14 g (21.37 mmol) Ammoniumchlorid in 20 ml Toluol suspendiert und auf 0°C abgekühlt. Nach Zutropfen von 10.7 ml einer 2 M Trimethylaluminium-Lösung in Toluol wird das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und 1.5 h nachgerührt. Es werden 1.1 g (4.27 mmol) Methyl [2-(6-methoxypyridin-3-yl)phenyl]acetat zugegeben und der Ansatz zwei Tage bei 80°C gerührt. Nach Abkühlen auf 5°C werden 50 ml Methanol zugetropft. Das Produkt wird vom ausgefallenen Feststoff durch Absaugen getrennt und der Filterkuchen mehrfach mit Methanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden bis zur Trockene eingeeengt, der Rückstand dann in Dichlormethan/Methanol 10:1 aufgeschlämmt und wiederum abgesaugt. Das Filtrat ergibt nach Einengen 0.5 g (46% d. Th.) der Titelverbindung.

- 20 LC-MS (Methode 5): $R_t = 0.94$ min., MS (ESIpos): $m/z = 242$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 3.79$ (s, 2H), 3.9 (s, 3H), 6.89 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.8 (s, 2H).

Beispiel 5A

2-[2-(6-Methoxypyridin-3-yl)benzyl]-4-(methylsulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



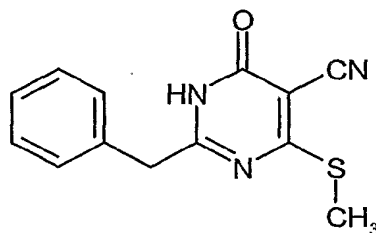
0.55 g (1.96 mmol) 2-[2-(6-Methoxypyridin-3-yl)phenyl]ethanimidamid-Hydrochlorid werden mit
 5 0.4 g (1.96 mmol) Methyl 2-cyano-3,3-dimethylthioprop-2-enoat und 0.79 g (7.81 mmol) Triethyl-
 amin in 20 ml Dioxan gelöst und über Nacht bei 90°C gerührt. Anschließend wird das Lösungs-
 mittel bis auf ca. 2 ml im Vakuum entfernt und die verbleibende Lösung mit Acetonitril versetzt,
 wobei das Produkt ausfällt. Nach Filtration wird mit Acetonitril und Methanol gewaschen und das
 Produkt im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 276 mg (38% d. Th.) der Titelverbindung.

10 LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.08$ min., MS (ESIpos): $m/z = 365$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 2.31$ (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.63 (dd, 1H), 8.08 (m, 1H).

Beispiel 6A

2-Benzyl-4-(methylsulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydro-5-pyrimidincarbonitril



15

100 mg (0.59 mmol) 2-Phenylethanamidin-Hydrochlorid werden mit 119 mg (0.59 mmol) Methyl
 2-cyano-3,3-dimethylthioprop-2-enoat und 237 mg (2.34 mmol) Triethylamin in 2 ml Ethanol
 gelöst und 5 h bei 70°C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der

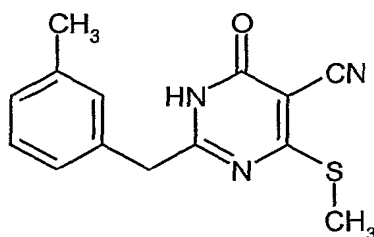
Rückstand in 50 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 2 M Salzsäure gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel flash-chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 200:1, 100:1). Man erhält 75 mg (50% d. Th.) der Titelverbindung.

- 5 HPLC (Methode 12): $R_t = 4.2$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 258$ $[M+H]^+$.

Beispiel 7A

2-(3-Methylbenzyl)-4-(methylsulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydro-5-pyrimidincarbonitril



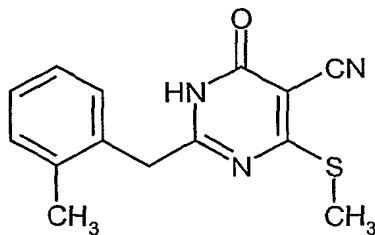
- 10 1.45 g (9.83 mmol) 2-(3-Methylphenyl)ethanamidin-Hydrochlorid werden mit 2 g (9.83 mmol) Methyl 2-cyano-3,3-dimethylthioprop-2-enoat und 2 g (19.67 mmol) Triethylamin in 40 ml Ethanol gelöst und 5 h bei 70°C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 0.4 g (15 % d. Th.) des Produkts erhalten.

- 15 LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.83$ min., MS (ESIpos): $m/z = 272$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 2.25$ (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.19 (m, 4H).

Beispiel 8A

2-(2-Methylbenzyl)-4-(methylsulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydro-5-pyrimidincarbonitril

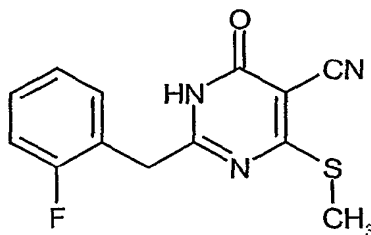


- 3 g (16.45 mmol) 2-(2-Methylphenyl)ethanamidin-Hydrochlorid werden mit 3.3 g (16.45 mmol) Methyl 2-cyano-3,3-dimethylthioprop-2-enoat und 6.6 g (64.9 mmol) Triethylamin in 60 ml Dioxan gelöst und über Nacht bei 90°C gerührt. Nach dem Abfiltrieren der Triethylammoniumsalze wird das Filtrat eingeeengt und der Rückstand mit Dichlormethan verrieben. Es werden 3.6 g (81 % d. Th.) des Produkts erhalten.

LC-MS (Methode 10): $R_t = 2.13$ min., MS (ESIpos): $m/z = 272$ $[M+H]^+$.

Beispiel 9A

2-(2-Fluorbenzyl)-4-(methylsulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydro-5-pyrimidincarbonitril



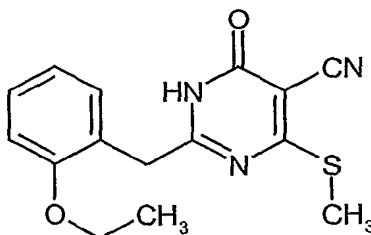
- 3.5 g (18.5 mmol) 2-(2-Fluorphenyl)ethanamidin-Hydrochlorid werden mit 3.8 g (18.5 mmol) Methyl 2-cyano-3,3-dimethylthioprop-2-enoat und 7.5 g (74.2 mmol) Triethylamin in 50 ml Dioxan gelöst und über Nacht bei 90°C gerührt. Nach dem Abfiltrieren der Triethylammoniumsalze wird das Filtrat eingeeengt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Das Produkt wird durch Zugabe von 1 N Salzsäure und Wasser ausgefällt. Es werden 3.8 g (75 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 10): $R_t = 2.03$ min., MS (ESIpos): $m/z = 276$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 2.31$ (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.41 (m, 2H).

Beispiel 10A

2-(2-Ethoxybenzyl)-4-(methylsulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydro-5-pyrimidincarbonitril



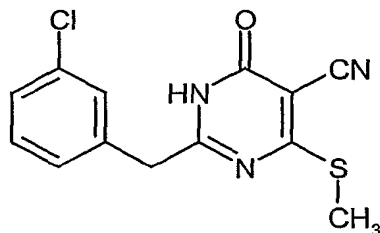
4.2 g (19.7 mmol) 2-(2-Ethoxyphenyl)ethanamidin-Hydrochlorid werden mit 4.0 g (19.7 mmol) Methyl 2-cyano-3,3-dimethylthioprop-2-enoat und 7.9 g (78.7 mmol) Triethylamin in 80 ml Dioxan gelöst und über Nacht bei 90°C gerührt. Nach dem Abfiltrieren der Triethylammoniumsalze wird das Filtrat eingeeengt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Das Produkt wird
 5 durch Zugabe von 1 N Salzsäure und Wasser ausgefällt. Es werden 5.3 g (90 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.32$ min., MS (ESIpos): $m/z = 302$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 1.19$ (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.99 (q, 2H + s, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.27 (m, 2H).

10 Beispiel 11A

2-(3-Chlorbenzyl)-4-(methylsulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



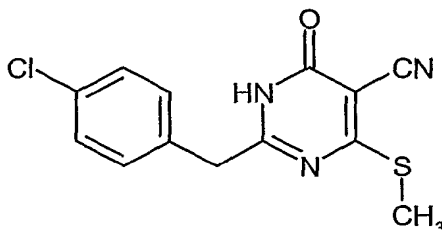
Analog zur Darstellung von Beispiel 2A werden 0.5 g (2.00 mmol) 2-(3-Chlorphenyl)ethanamidin-Hydrobromid mit 0.41 g (2.00 mmol) Methyl 2-cyano-3,3-dimethylthioprop-2-enoat und 0.81 g
 15 (8.01 mmol) Triethylamin zu 0.5 g (86 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

HPLC (Methode 12): $R_t = 4.4$ min.

MS (DCI, NH_3): $m/z = 292$ $[M+H]^+$, 309 $[M+\text{NH}_4]^+$.

Beispiel 12A

2-(4-Chlorbenzyl)-4-(methylsulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



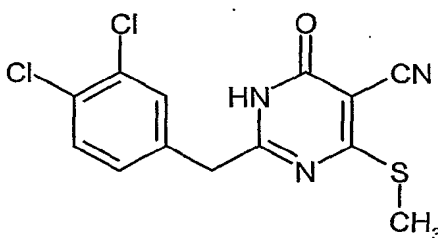
Analog zur Darstellung von Beispiel 2A werden 10 g (48.8 mmol) 2-(4-Chlorphenyl)ethanamidin-Hydrochlorid mit 9.91 g (48.8 mmol) Methyl 2-cyano-3,3-dimethylthioprop-2-enoat und 19.7 g (195 mmol) Triethylamin zu 7.00 g (49 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

HPLC (Methode 12): $R_t = 4.35$ min.

- 5 MS (ESIpos): $m/z = 292$ $[M+H]^+$.

Beispiel 13A

2-(3,4-Dichlorbenzyl)-4-(methylsulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



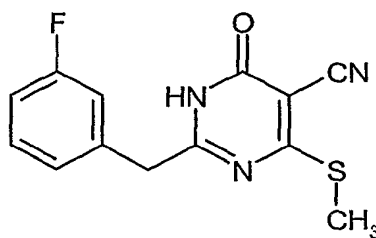
- 10 Analog zur Darstellung von Beispiel 2A werden 1.00 g (4.17 mmol) 2-(3,4-Dichlorphenyl)ethanamidin-Hydrochlorid mit 0.85 g (4.17 mmol) Methyl 2-cyano-3,3-dimethylthioprop-2-enoat und 1.69 g (16.7 mmol) Triethylamin zu 0.6 g (44 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

HPLC (Methode 12): $R_t = 4.7$ min.

MS (DCI, NH_3): $m/z = 343$ $[M+NH_4]^+$.

Beispiel 14A

- 15 2-(3-Fluorbenzyl)-4-(methylsulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



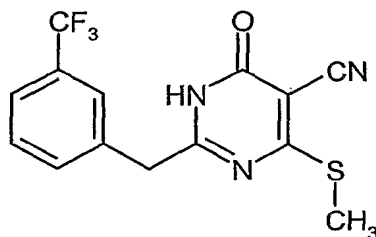
Analog zur Darstellung von Beispiel 2A werden 100 mg (0.43 mmol) 2-(3-Fluorphenyl)ethanamidin-Hydrochlorid mit 87 mg (0.43 mmol) Methyl 2-cyano-3,3-dimethylthioprop-2-enoat und 174 mg (1.72 mmol) Triethylamin zu 28 mg (24% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

HPLC (Methode 12): $R_t = 4.2$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 276$ $[M+H]^+$.

Beispiel 15A

4-(Methylsulfanyl)-6-oxo-2-[3-(trifluormethyl)benzyl]-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



5

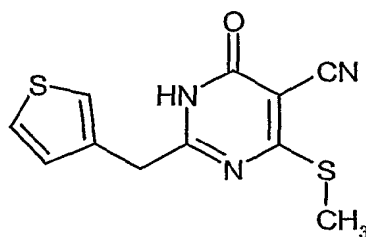
Analog zur Darstellung von Beispiel 2A werden 0.5 g (2.10 mmol) 2-[3-(Trifluormethyl)phenyl]-ethanamidin-Hydrochlorid mit 0.43 g (2.10 mmol) Methyl 2-cyano-3,3-dimethylthioprop-2-enoat und 0.85 g (8.38 mmol) Triethylamin zu 0.4 g (59% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

HPLC (Methode 12): $R_t = 4.4$ min.

10 MS (ESIpos): $m/z = 326$ $[M+H]^+$.

Beispiel 16A

4-(Methylsulfanyl)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



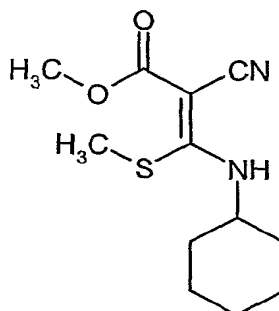
15 Analog zur Darstellung von Beispiel 2A werden 3.10 g (17.6 mmol) 2-(3-Thienyl)ethanamidin-Hydrochlorid mit 3.57 g (17.6 mmol) Methyl 2-cyano-3,3-dimethylthioprop-2-enoat und 7.10 g (70.2 mmol) Triethylamin zu 2.19 g (47% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

HPLC (Methode 12): $R_t = 4.1$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 263.9$ $[M+H]^+$.

Beispiel 17A

Methyl (2E/Z)-2-cyano-3-(cyclohexylamino)-3-methylthio-prop-2-enoat



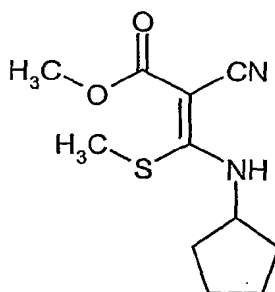
0.6 g (2.9 mmol) Methyl 3,3-bis(methylthio)-2-cyanoacrylat werden mit 0.29 g (2.9 mmol) Cyclo-
5 hexylamin in 20 ml Acetonitril 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt. Es werden 0.74 g (98 % d. Th.) des Produkts als gelbes Öl erhalten.

HPLC (Methode 12): $R_t = 4.85$ min.

MS (DCI, NH_3): $m/z = 254.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 272 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Beispiel 18A

10 Methyl (2E/Z)-2-cyano-3-(cyclopentylamino)-3-methylthio-prop-2-enoat



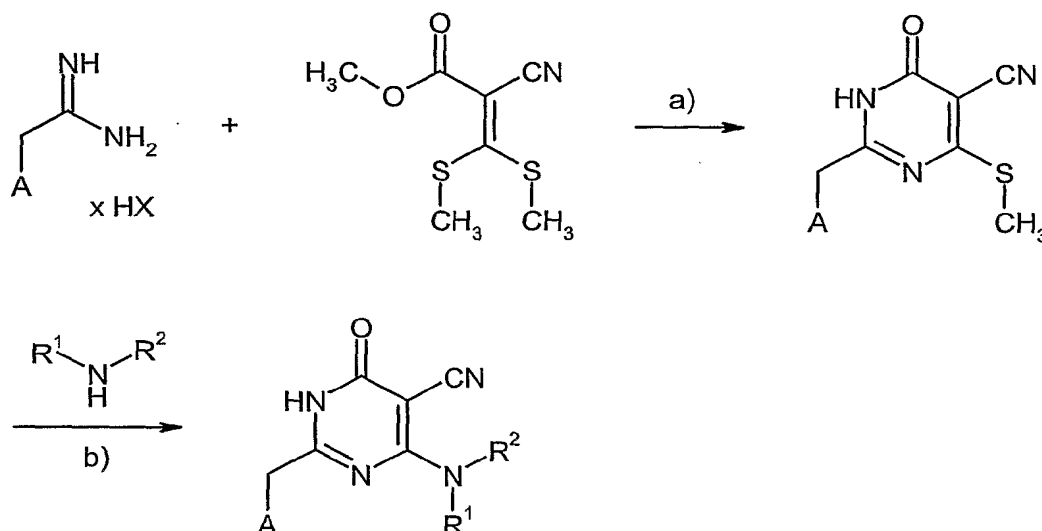
0.3 g (1.47 mmol) Methyl 3,3-bis(methylthio)-2-cyanoacrylat werden mit 0.13 g (1.47 mmol) Cyclopentylamin in 3 ml Acetonitril 30 min auf 70°C erhitzt. Anschließend werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Man erhält 0.35 g (98 % d. Th.) des Produkts als gelbes Öl.

15 HPLC (Methode 12): $R_t = 4.6$ min.

MS (DCI, NH_3): $m/z = 241$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 258 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Ausführungsbeispiele:

Die nachfolgenden Verbindungen werden nach dem in Schema I dargestellten allgemeinen Syntheseweg hergestellt:

Schema I:

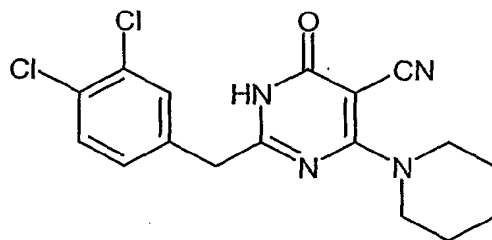
5

X = Cl, Br

a) Ethanol, Triethylamin, 5-16 h Rückfluss; b) Acetonitril, 85-90°C, 1-7 Tage.

Beispiel 1

2-(3,4-Dichlorbenzyl)-6-oxo-4-(1-piperidiny)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



10

100 mg (0.34 mmol) 2-(3,4-Dichlorbenzyl)-4-(methylsulfanylmethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin 5-carbonitril werden mit 261 mg (3.07 mmol) Piperidin 16 h bei 85°C gerührt. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum wird der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 42 mg (38 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

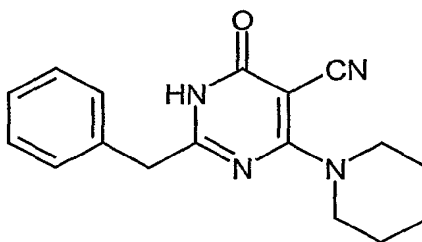
HPLC (Methode 12): $R_t = 4.8$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 363$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz): $\delta = 1.45\text{--}1.70$ (m, 6H), 3.73–3.89 (m, 6H), 7.35 (dd, 1H), 7.57–7.66 (m, 2H), 11.1 (s, 1H).

5 Beispiel 2

2-Benzyl-6-oxo-4-(1-piperidiny)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



43 mg (0.17 mmol) 2-Benzyl-4-(methylsulfany)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril werden in 0.3 ml Acetonitril suspendiert und mit 42.7 mg (0.50 mmol) Piperidin 16 h bei 85°C gerührt. Im Anschluss wird das entstandene Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 11 mg (22 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

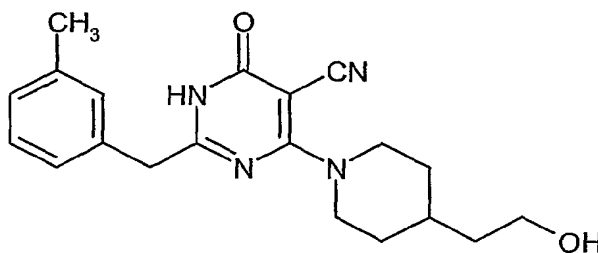
HPLC (Methode 12): $R_t = 4.3$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 295$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz): $\delta = 1.59\text{--}1.77$ (m, 6H), 3.83 (s, 2H), 3.93 (t, 4H), 7.24–7.34 (m, 5H).

15 Beispiel 3

4-[4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperidiny]-2-(3-methylbenzyl)-6-oxo-1,6-dihydro-5-pyrimidincarbonitril



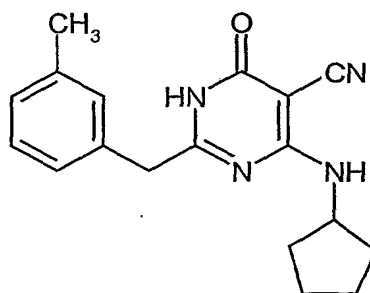
0.1 g (0.37 mmol) 2-(3-Methylbenzyl)-4-(methylsulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydro-5-pyrimidincarbonitril werden unter Argon mit 0.142 g (1.16 mmol) 2-(4-Piperidiny)ethan-1-ol in 3 ml Acetonitril sieben Tage auf 90°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 0.047 g (36 % d. Th.) der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten.

LC-MS (Methode 7): $R_t = 3.01$ min., MS (ESIpos): $m/z = 353$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 1.05$ (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.69 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.89 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.51 (d, 2H), 7.18 (m, 4H).

Beispiel 4

10 4-(Cyclopentylamino)-2-(3-methylbenzyl)-6-oxo-1,6-dihydro-5-pyrimidincarbonitril

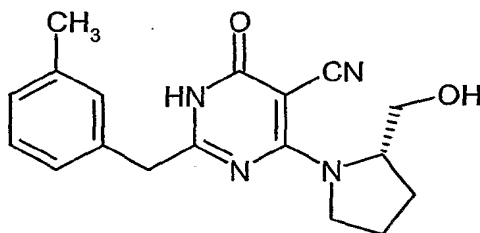


0.1 g (0.37 mmol) 2-(3-Methylbenzyl)-4-(methylsulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydro-5-pyrimidincarbonitril werden unter Argon mit 0.31 g (3.65 mmol) Cyclopentylamin in 3 ml Acetonitril über Nacht auf 90°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 0.03 g (26 % d. Th.) der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten.

LC-MS (Methode 10): $R_t = 2.27$ min., MS (ESIpos): $m/z = 309$ $[M+H]^+$.

Beispiel 5

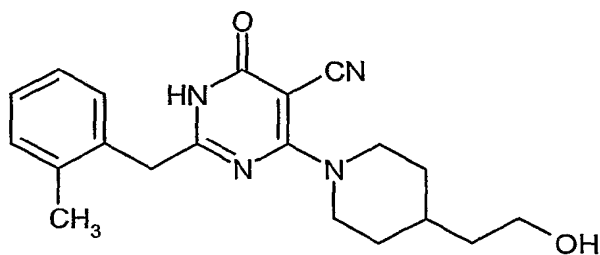
4-[(2S)-2-(Hydroxymethyl)-1-pyrrolidiny]-2-(3-methylbenzyl)-6-oxo-1,6-dihydro-5-pyrimidin-carbonitril



- 5 0.1 g (0.37 mmol) 2-(3-Methylbenzyl)-4-(methylsulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydro-5-pyrimidincarbonitril werden unter Argon mit 0.11 g (1.1 mmol) (*S*)-(+)-2-Pyrrolidinmethanol in 3 ml Acetonitril fünf Tage auf 90°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 0.035 g (29 % d. Th.) der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten.
- 10 LC-MS (Methode 7): $R_t = 2.91$ min., MS (ESIpos): $m/z = 325$ $[M+H]^+$
- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 1.94$ (m, 4H), 2.28 (s, 2H), 3.76 (m, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.81 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 7.15 (m, 4H), 12.34 (s, 1H).

Beispiel 6

4-[4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperidiny]-2-(2-methylbenzyl)-6-oxo-1,6-dihydro-5-pyrimidincarbonitril



15

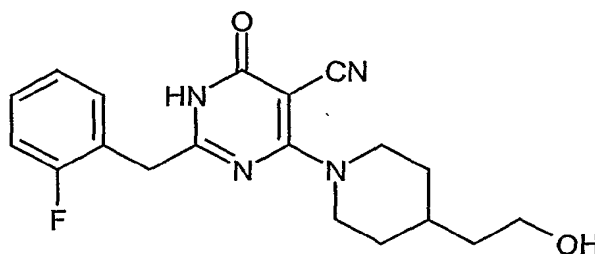
- 0.1 g (0.37 mmol) 2-(2-Methylbenzyl)-4-(methylsulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydro-5-pyrimidincarbonitril werden unter Argon mit 0.14 g (1.1 mmol) 2-(4-Piperidiny)ethan-1-ol in 3 ml Acetonitril fünf Tage auf 90°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 13 mg (10 % d. Th.) der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten.
- 20

LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.74$ min., MS (ESIpos): $m/z = 353$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): $\delta = 1.06$ (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.68 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.51 (d, 2H), 7.16 (m, 4H), 12.33 (s, 1H).

Beispiel 7

- 5 2-(2-Fluorbenzyl)-4-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperidiny]-6-oxo-1,6-dihydro-5-pyrimidincarbonitril



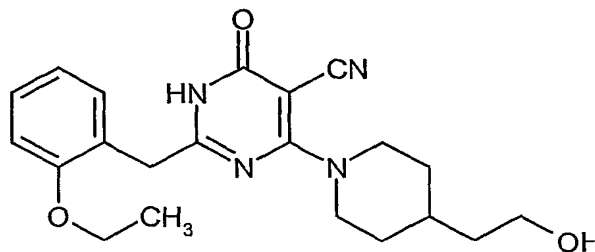
- 0.1 g (0.37 mmol) 2-(2-Fluorbenzyl)-4-(methylsulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydro-5-pyrimidincarbonitril werden unter Argon mit 0.14 g (1.1 mmol) 2-(4-Piperidiny)ethan-1-ol in 3 ml Acetonitril sechs Tage auf 90°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 31 mg (24 % d. Th.) der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.94$ min., MS (ESIpos): $m/z = 357$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): $\delta = 1.01$ (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 1.67 (m, 3H), 2.97 (t, 2H), 3.41 (dd, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.32 (t, 1H), 4.47 (d, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 12.38 (s, 1H).

- 15 **Beispiel 8**

2-(2-Ethoxybenzyl)-4-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperidiny]-6-oxo-1,6-dihydro-5-pyrimidincarbonitril



0.1 g (0.37 mmol) 2-(2-Ethoxybenzyl)-4-(methylsulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydro-5-pyrimidincarbonitril werden unter Argon mit 0.13 g (0.99 mmol) 2-(4-Piperidiny)ethan-1-ol in 3 ml Acetonitril

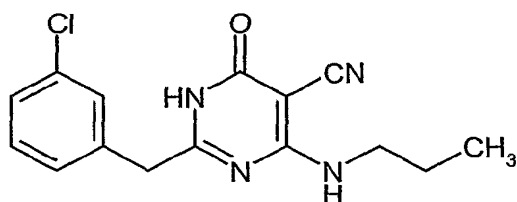
fünf Tage auf 90°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 45 mg (43 % d. Th.) der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten.

LC-MS (Methode 6): $R_t = 2.01$ min., MS (ESIpos): $m/z = 383$ $[M+H]^+$

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): $\delta = 1.04$ (m, 2H), 1.23 (t, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.67 (m, 3H), 2.94 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.96 (q, 2H), 4.48 (d, 2H), 6.92 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 12.26 (s, 1H).

Beispiel 9

2-(3-Chlorbenzyl)-6-oxo-4-(propylamino)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



10

Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 100 mg (0.34 mmol) 2-(3-Chlorbenzyl)-4-(methylsulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 203 mg (3.43 mmol) n-Propylamin zu 12 mg (12 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

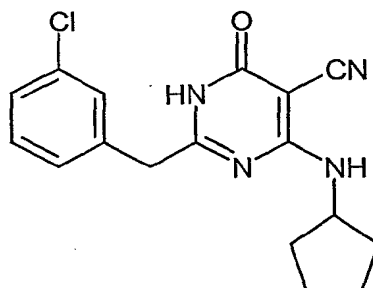
HPLC (Methode 12): $R_t = 4.4$ min.

- 15 MS (ESIpos): $m/z = 303$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): $\delta = 0.75$ (t, 3H), 1.40 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 7.23-7.38 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 12.34 (s, 1H).

Beispiel 10

2-(3-Chlorbenzyl)-4-(cyclopentylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 100 mg (0.34 mmol) 2-(3-Chlorbenzyl)-4-(methyl-
5 sulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 292 mg (3.43 mmol) Cyclopentylamin zu
10 mg (9 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

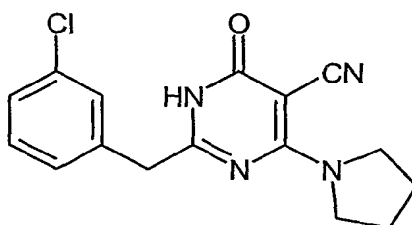
HPLC (Methode 12): $R_t = 4.6$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 329$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz): $\delta = 1.38\text{--}1.85$ (m, 8H), 3.82 (s, 2H), 4.20–4.37 (m, 1H), 7.23–7.46
10 (m, 4H), 7.66–7.80 (s, 1H), 12.25–12.44 (s, 1H).

Beispiel 11

2-(3-Chlorbenzyl)-6-oxo-4-(1-pyrrolidinyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 100 mg (0.34 mmol) 2-(3-Chlorbenzyl)-4-(methyl-
15 sulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 244 mg (3.43 mmol) Pyrrolidin zu 29 mg
(27 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

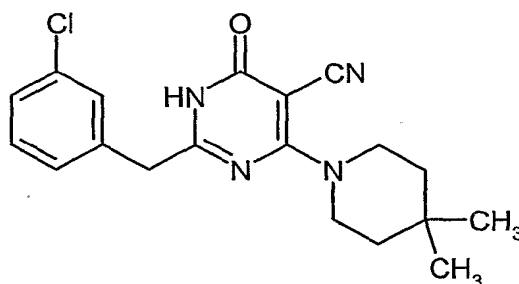
HPLC (Methode 12): $R_t = 4.4$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 315$ $[M+H]^+$

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 1.80-1.95 (m, 4H), 3.58-3.71 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 7.25-7.45 (m, 4H), 12.28-12.39 (s, 1H).

Beispiel 12

4-(4,4-Dimethylpiperidin-1-yl)-2-(3-chlorbenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



5

Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 150 mg (0.51 mmol) 2-(3-Chlorbenzyl)-4-(methylsulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 582 mg (5.14 mmol) 4,4-Dimethylpiperidin zu 96 mg (52 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

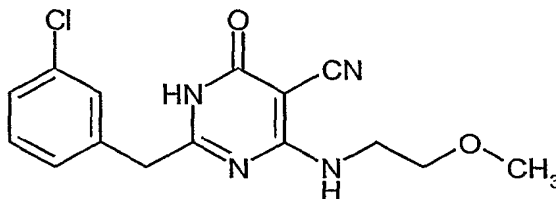
HPLC (Methode 12): R_t = 4.8 min.

10 MS (ESIpos): m/z = 357 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 0.96 (s, 6H), 1.30-1.41 (m, 4H), 3.75-3.87 (m, 6H, s bei 3.81), 7.24-7.45 (m, 4H), 12.39 (s, 1H).

Beispiel 13

2-(3-Chlorbenzyl)-4-[(2-methoxyethyl)amino]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



15

Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 100 mg (0.34 mmol) 2-(3-Chlorbenzyl)-4-(methylsulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 257 mg (3.43 mmol) 2-Methoxyethylamin zu 61 mg (56 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

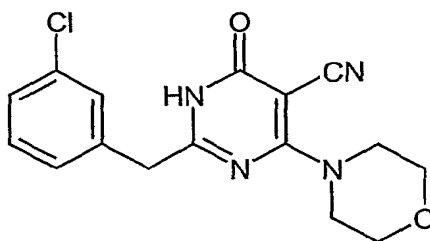
HPLC (Methode 12): R_t = 4.0 min.

MS (ESIpos): $m/z = 319$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 3.38$ (s, 3H), 3.53 (t, 2H), 3.75 (q, 2H), 3.88 (s, 2H), 6.00 (t, 1H), 7.25-7.31 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 12.56 (s, 1H).

Beispiel 14

- 5 2-(3-Chlorbenzyl)-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 150 mg (0.51 mmol) 2-(3-Chlorbenzyl)-4-(methylsulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 448 mg (5.14 mmol) Morpholin zu 109 mg (63 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

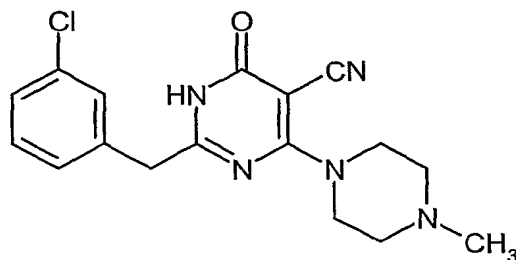
- 10 HPLC (Methode 12): $R_t = 4.0$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 331$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz): $\delta = 3.59$ -3.69 (t, 4H), 3.79-3.90 (m, 6H, s bei 3.82), 7.25-7.44 (m, 4H), 12.53 (s, 1H).

Beispiel 15

- 15 2-(3-Chlorbenzyl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 100 mg (0.34 mmol) 2-(3-Chlorbenzyl)-4-(methylsulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 343 mg (3.43 mmol) N-Methylpiperazin zu 101 mg (84 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

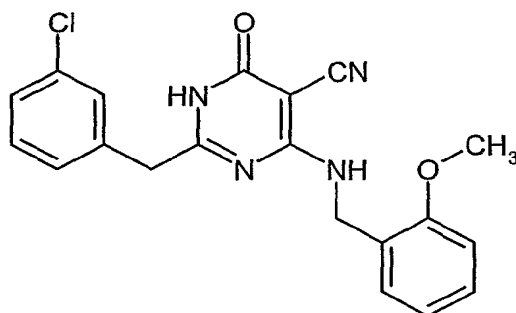
HPLC (Methode 12): $R_t = 3.5$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 344$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz): $\delta = 2.18$ (s, 3H), 2.35 (t, 4H), 3.79-3.88 (m, 6H, s bei 3.82), 7.25-7.44 (m, 4H), 12.48 (s, 1H).

5 Beispiel 16

2-(3-Chlorbenzyl)-4-[(2-methoxybenzyl)amino]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 100 mg (0.34 mmol) 2-(3-Chlorbenzyl)-4-(methylsulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 470 mg (3.43 mmol) 2-Methoxybenzylamin zu 37 mg (28 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

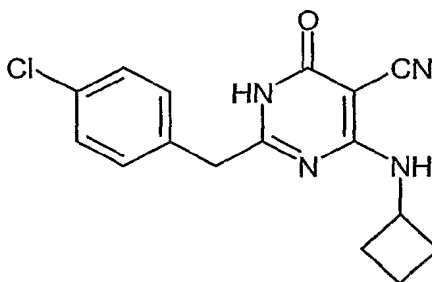
HPLC (Methode 12): $R_t = 4.6$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 381$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): $\delta = 3.77$ (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.52 (d, 2H), 6.84 (t, 1H), 6.92-6.99 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.19-7.33 (m, 4H), 8.14 (t, 1H), 12.39 (s, 1H).

15 Beispiel 17

2-(4-Chlorbenzyl)-4-(cyclobutylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 100 mg (0.34 mmol) 2-(4-Chlorbenzyl)-4-(methylsulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 244 mg (3.43 mmol) Cyclobutylamin zu 15 mg (14 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

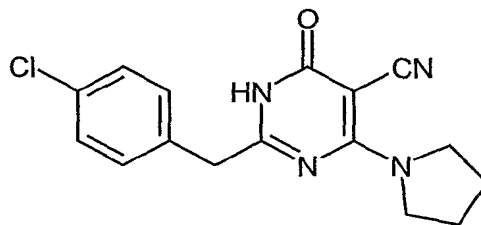
HPLC (Methode 12): $R_t = 4.5$ min.

5 MS (ESIpos): $m/z = 315$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): $\delta = 1.50\text{--}1.67$ (m, 2H), 2.03–2.15 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 4.37–4.51 (m, 1H), 7.31–7.43 (m, 4H), 8.00 (s, 1H), 12.33 (s, 1H).

Beispiel 18

2-(4-Chlorbenzyl)-6-oxo-4-(1-pyrrolidinyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



10

Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 100 mg (0.34 mmol) 2-(4-Chlorbenzyl)-4-(methylsulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 244 mg (3.43 mmol) Pyrrolidin zu 45 mg (42% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

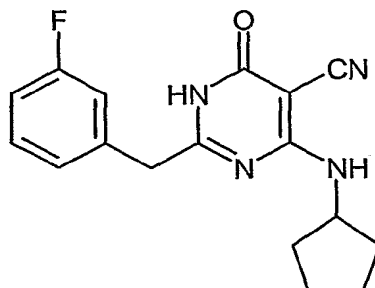
HPLC (Methode 12): $R_t = 4.4$ min.

15 MS (ESIpos): $m/z = 315$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz): $\delta = 1.88\text{--}2.03$ (m, 4H), 3.69–3.86 (m, 6H, s bei 3.82), 7.25–7.35 (m, 4H).

Beispiel 19

4-(Cyclopentylamino)-2-(3-fluorbenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 100 mg (0.36 mmol) 2-(3-Fluorbenzyl)-4-(methyl-
5 sulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 309 mg (3.63 mmol) Cyclopentylamin zu
12 mg (11 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

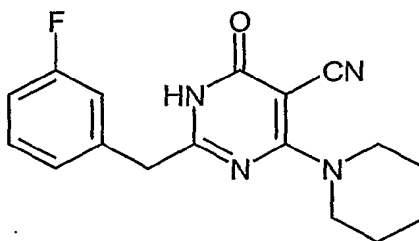
HPLC (Methode 12): $R_t = 4.4$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 313$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz): $\delta = 1.29\text{-}1.71$ (m, 8H), 3.89 (s, 2H), 3.98-4.14 (m, 1H), 7.11-7.42
10 (m, 4H), 7.63-7.75 (s, 1H), 12.34-12.43 (s, 1H).

Beispiel 20

2-(3-Fluorbenzyl)-6-oxo-4-(1-piperidiny)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 100 mg (0.36 mmol) 2-(3-Fluorbenzyl)-4-(methyl-
15 sulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 309 mg (3.63 mmol) Piperidin zu 40 mg
(35 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

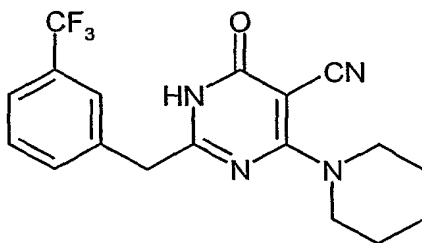
HPLC (Methode 12): $R_t = 4.3$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 313$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz): δ = 1.40-1.66 (m, 6H), 3.66-3.76 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 7.12-7.42 (m, 4H), 12.27-12.41 (s, 1H).

Beispiel 21

6-Oxo-4-(1-piperidiny)-2-[3-(trifluormethyl)benzyl]-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



5

Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 100 mg (0.31 mmol) 4-(Methylsulfanyl)-6-oxo-2-[3-(trifluormethyl)benzyl]-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 262 mg (3.07 mmol) Piperidin zu 26 mg (22 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

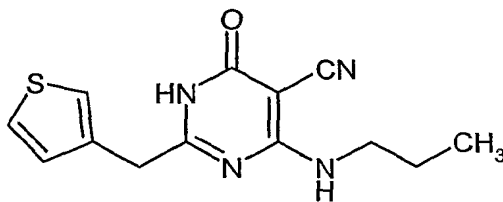
HPLC (Methode 12): R_t = 4.7 min.

10 MS (ESIpos): m/z = 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz): δ = 1.43-1.70 (m, 6H), 3.71-3.83 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 7.51-7.78 (m, 4H), 12.42 (s, 1H).

Beispiel 22

6-Oxo-4-(propylamino)-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



15

Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 100 mg (0.38 mmol) 4-(Methylsulfanyl)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 224 mg (3.80 mmol) n-Propylamin zu 14 mg (13 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

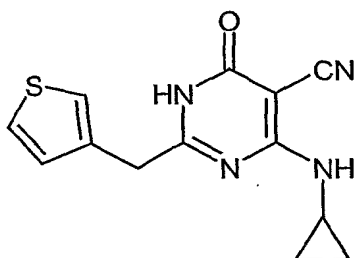
HPLC (Methode 12): R_t = 4.1 min.

20 MS (ESIpos): m/z = 275.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0.79 (t, 3H), 1.46 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 12.27 (s, 1H).

Beispiel 23

4-(Cyclopropylamino)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



5

Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 100 mg (0.38 mmol) 4-(Methylsulfanyl)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 217 mg (3.80 mmol) Cyclopropylamin zu 44 mg (43 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

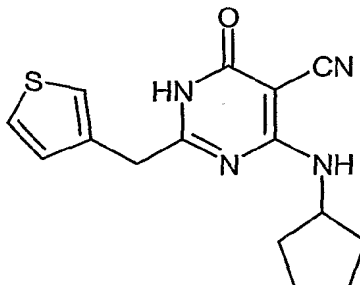
HPLC (Methode 12): R_t = 3.8 min.

10 MS (ESIpos): m/z = 273 $[M+H]^+$

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0.60-0.78 (m, 4H), 2.84-2.98 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.85-8.05 (s, 1H), 12.32 (s, 1H).

Beispiel 24

4-(Cyclopentylamino)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



15

Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 150 mg (0.57 mmol) 4-(Methylsulfanyl)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 485 mg (5.70 mmol) Cyclopentylamin zu 46 mg (26 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

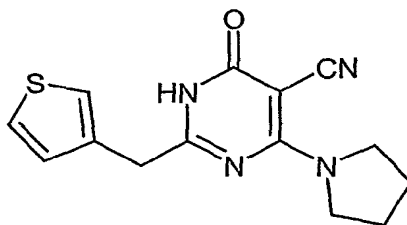
HPLC (Methode 12): $R_t = 4.4$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 301.2$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 1.40\text{--}1.91$ (m, 8H), 3.81 (s, 2H), 4.36 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 12.28 (s, 1H).

5 Beispiel 25

6-Oxo-4-(1-pyrrolidiny)-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 100 mg (0.38 mmol) 4-(Methylsulfanyl)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 270 mg (3.80 mmol) Pyrrolidin zu 64 mg (59 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

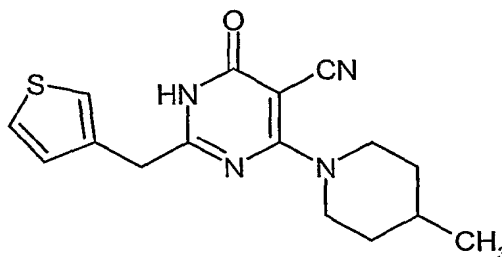
HPLC (Methode 12): $R_t = 4.1$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 287$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 1.80\text{--}1.96$ (m, 4H), 3.60-3.76 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 12.27 (s, 1H).

15 Beispiel 26

4-(4-Methylpiperidin-1-yl)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 100 mg (0.38 mmol) 4-(Methylsulfanyl)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 377 mg (3.80 mmol) 4-Methylpiperidin zu 65 mg (54 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

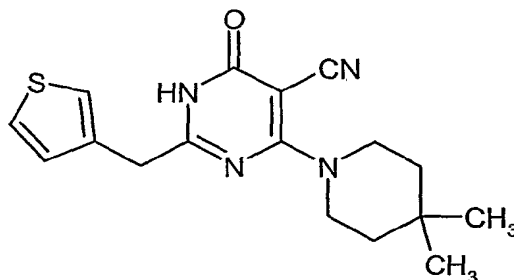
HPLC (Methode 12): $R_t = 4.5$ min.

5 MS (ESIpos): $m/z = 315$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): $\delta = 0.91$ (d, 3H), 1.05-1.18 (t, 2H), 1.62-1.77 (m, 3H), 3.06 (t, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.61 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 12.32 (s, 1H).

Beispiel 27

4-(4,4-Dimethylpiperidin-1-yl)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



10

Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 100 mg (0.38 mmol) 4-(Methylsulfanyl)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 430 mg (3.80 mmol) 4,4-Dimethylpiperidin zu 42 mg (34 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

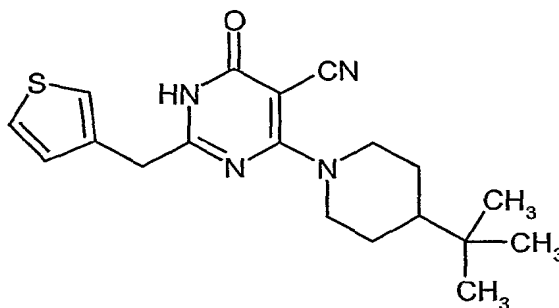
HPLC (Methode 12): $R_t = 4.6$ min.

15 MS (ESIpos): $m/z = 329$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): $\delta = 0.97$ (s, 6H), 1.37 (t, 4H), 3.77-3.87 (m, 6H, s bei 3.80), 7.06 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 12.31 (s, 1H).

Beispiel 28

4-[4-(*tert.*-Butyl)piperidin-1-yl]-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 100 mg (0.38 mmol) 4-(Methylsulfanyl)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 536 mg (3.80 mmol) 4-*tert.*-Butylpiperidin zu 57 mg (42 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

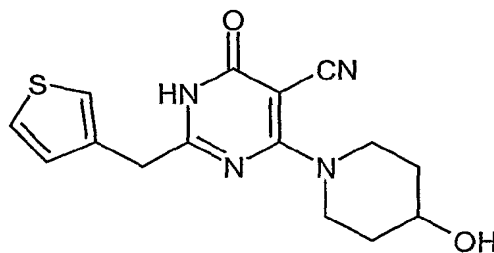
5 HPLC (Methode 12): $R_t = 4.9$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 357$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): $\delta = 0.82$ (s, 9H), 1.02-1.42 (m, 3H), 1.74 (d, 2H), 2.96 (t, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.72 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 12.35 (s, 1H).

Beispiel 29

10 4-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 100 mg (0.38 mmol) 4-(Methylsulfanyl)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 384 mg (3.80 mmol) Piperidin-4-ol zu 47 mg (39 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

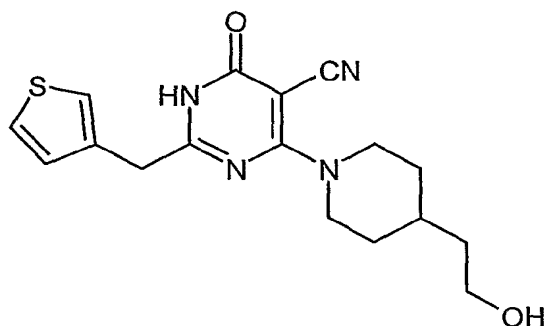
15 HPLC (Methode 12): $R_t = 3.50$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 317$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz): δ = 1.29-1.50 (m, 2H), 1.72-1.90 (m, 2H), 3.42-3.60 (m, 2H), 3.68-3.86 (m, 3H, s bei 3.79), 4.10-4.26 (m, 2H), 4.83 (d, 1H, OH), 7.07 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 11.79-12.29 (s, 1H, NH).

Beispiel 30

- 5 4-[4-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



- Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 100 mg (0.38 mmol) 4-(Methylsulfanyl)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 491 mg (3.80 mmol) 2-(4-Piperidinylo-
 10 ethan-1-ol zu 64 mg (49 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

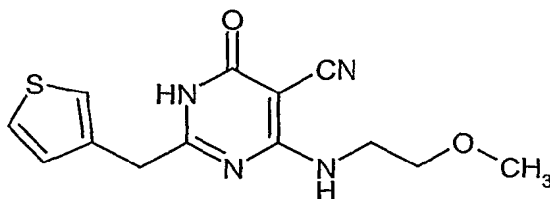
HPLC (Methode 12): R_t = 3.70 min.

MS (ESIpos): m/z = 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ = 1.02-1.20 (m, 2H), 1.32-1.42 (q, 2H), 1.68-1.81 (m, 3H), 3.05 (t, 2H), 3.44 (q, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.34 (t, 1H, OH), 4.62 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.49
 15 (m, 1H), 12.31 (s, 1H, NH).

Beispiel 31

4-[(2-Methoxyethyl)amino]-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 100 mg (0.38 mmol) 4-(Methylsulfanyl)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 285 mg (3.80 mmol) 2-Methoxyethylamin zu 76 mg (69 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

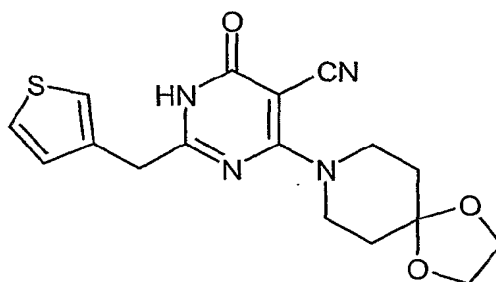
HPLC (Methode 12): $R_t = 3.7$ min.

5 MS (ESIpos): $m/z = 291$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 3.20$ (s, 3H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.47-3.56 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 12.33 (s, 1H).

Beispiel 32

10 4-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 100 mg (0.38 mmol) 4-(Methylsulfanyl)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 544 mg (3.80 mmol) 1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]decan zu 65 mg (48 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

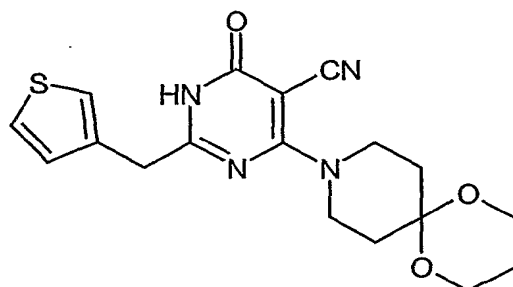
15 HPLC (Methode 12): $R_t = 4.0$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 359$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 1.70$ (t, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.86-3.95 (m, 8H, s bei 3.92), 7.07 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 12.41 (s, 1H).

Beispiel 33

20 4-(7,11-Dioxa-3-azaspiro[5.5]undec-3-yl)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 100 mg (0.38 mmol) 4-(Methylsulfanyl)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 597 mg (3.80 mmol) 1,5-Dioxa-9-aza-spiro[5.5]undecan zu 86 mg (61 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

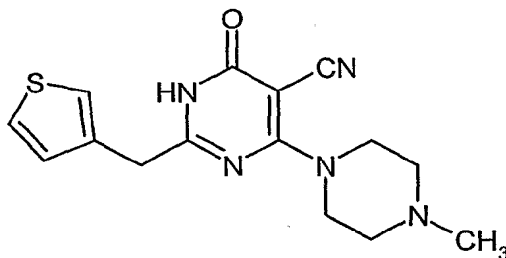
5 HPLC (Methode 12): $R_t = 4.0$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 373$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): $\delta = 1.56$ (m, 2H), 1.82-1.94 (m, 4H), 3.75-3.92 (m, 10H, s bei 3.80), 7.07 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 12.43 (br. s, 1H).

Beispiel 34

10 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 100 mg (0.38 mmol) 4-(Methylsulfanyl)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 380 mg (3.80 mmol) N-Methylpiperazin zu 36 mg (30 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

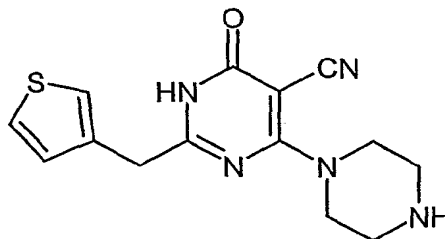
15 HPLC (Methode 12): $R_t = 3.2$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 316$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): $\delta = 2.19$ (s, 3H), 2.37 (t, 4H), 3.77-3.91 (m, 6H, s bei 3.80), 7.07 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 12.43 (s, 1H).

Beispiel 35

6-Oxo-4-(piperazin-1-yl)-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



5 Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 80 mg (0.30 mmol) 4-(Methylsulfanyl)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 326 mg (3.80 mmol) Piperazin zu 45 mg (49 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

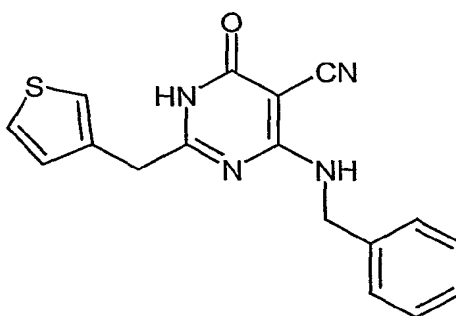
HPLC (Methode 12): $R_t = 3.15$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 302$ $[M+H]^+$

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): $\delta = 2.75$ (t, 4H), 3.76-3.82 (m, 6H, s bei 3.80), 7.06 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.49 (m, 1H).

Beispiel 36

4-(Benzylamino)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



15 Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 100 mg (0.38 mmol) 4-(Methylsulfanyl)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 407 mg (3.80 mmol) Benzylamin zu 43 mg (35 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

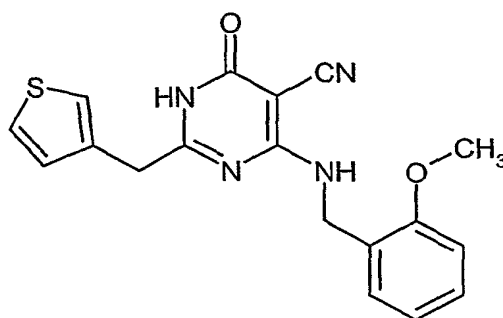
HPLC (Methode 12): $R_t = 4.3$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 323$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz): δ = 3.80 (s, 2H), 4.52 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.16-7.32 (m, 6H), 7.45 (m, 1H), 8.49 (t, 1H), 12.40 (s, 1H).

Beispiel 37

4-[(2-Methoxybenzyl)amino]-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



5

Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 100 mg (0.38 mmol) 4-(Methylsulfanyl)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 521 mg (3.80 mmol) 2-Methoxybenzylamin zu 62 mg (46 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

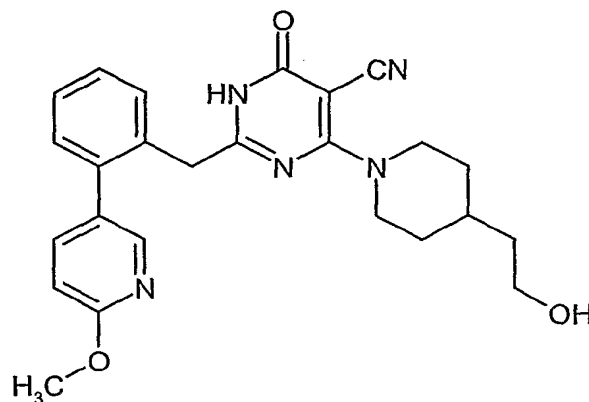
HPLC (Methode 12): R_t = 4.4 min.

10 MS (ESIpos): m/z = 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ = 3.75 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.56 (d, 2H), 6.84-6.90 (m, 2H), 6.96-7.04 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.39 (m, 1H), 8.15 (t, 1H), 12.34 (s, 1H).

Beispiel 38

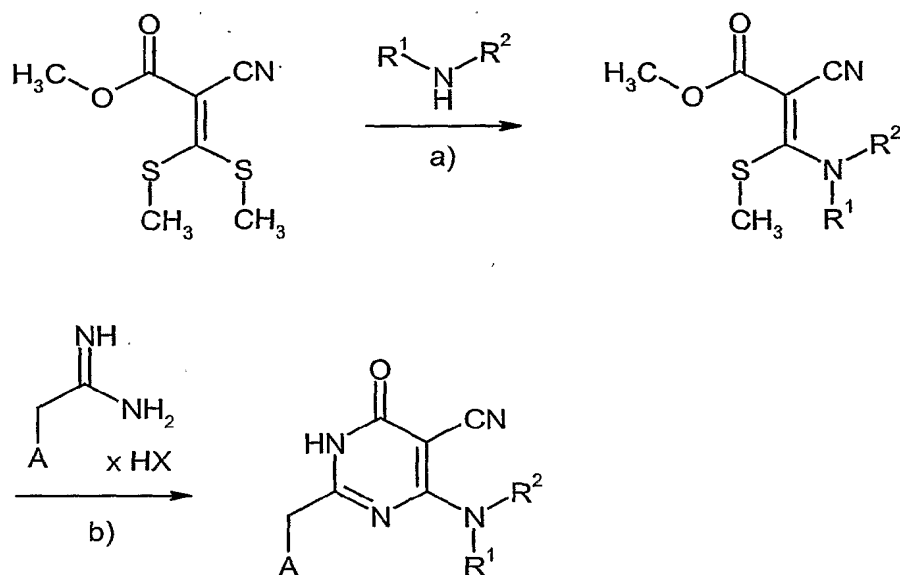
15 4-[4-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]-2-[2-(6-methoxypyridin-3-yl)benzyl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



Analog zur Darstellung von Beispiel 1 werden 80 mg (0.22 mmol) 2-[2-(6-Methoxypyridin-3-yl)-benzyl]-4-(methylsulfanyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril mit 85 mg (0.65 mmol) 2-(4-Piperidiny)ethan-1-ol zu 62 mg (63 % d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

Die nachfolgende Verbindung wird nach dem in Schema II dargestellten allgemeinen Syntheseweg hergestellt:

Schema II:

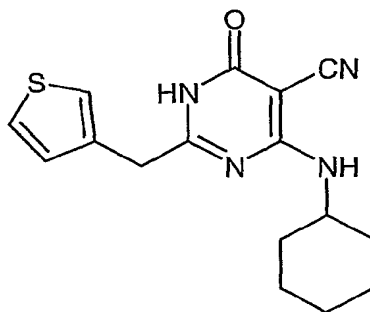


5 X = Cl, Br

a) 1. Toluol, Bortrifluorid-Etherat, RT, 30 min.; 2. Amin-Komponente R^1R^2NH , 150°C, 16 h; oder: Schmelze der Ausgangsverbindungen bei 150°C, 1-16 h; b) DMF, Triethylamin, 100°C, 16 h oder DMF, Kaliumcarbonat, 90°C, 16 h.

Beispiel 39

10 4-(Cyclohexylamino)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



69.5 mg (0.39 mmol) 2-(3-Thienyl)ethanamidin-Hydrochlorid werden mit 100 mg (0.39 mmol) Methyl (2E/Z)-2-cyano-3-(cyclohexylamino)-3-methylthio-prop-2-enoat und 159 mg (1.57 mmol)

Triethylamin in 0.5 ml DMF gelöst und über Nacht bei 100°C gerührt. Der abgekühlte Ansatz wird in wenig Wasser aufgenommen und mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethan-Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingengt und der Rückstand an Kieselgel flash-chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan, dann Dichlormethan/ Methanol 200:1, 100:1). Es werden 23 mg
5 (19 % d. Th.) des Produkts erhalten.

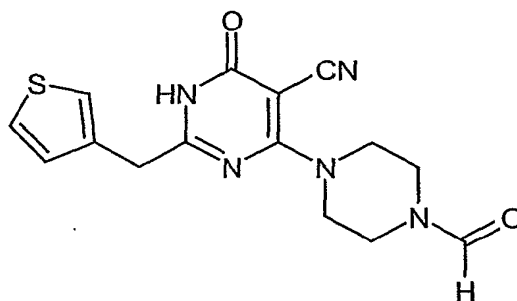
HPLC (Methode 12): $R_t = 4.55$ min.

MS (DCI, NH_3): $m/z = 315$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): $\delta = 0.98\text{--}1.43$ (m, 5H), $1.53\text{--}1.74$ (m, 5H), $3.78\text{--}3.94$ (m, 3H, s bei 3.82), 7.06 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 12.28 (s, 1H).

10 Beispiel 40

4-(4-Formylpiperazin-1-yl)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



Unter einer Argonatmosphäre werden 11.3 mg (0.17 mmol) Imidazol mit 33.6 mg (0.33 mmol) Triethylamin und 7.64 mg (0.17 mmol) Ameisensäure in 5 ml Dichlormethan vorgelegt und auf
15 0°C gekühlt. Dann wird eine Lösung von 21.1 mg (0.17 mmol) Oxalylchlorid in Dichlormethan zuge-
tropft und die Mischung im Anschluss 15 min lang gerührt. Es werden 50 mg (0.17 mmol) 6-
Oxo-4-(piperazin-1-yl)-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril zugefügt und der
Ansatz über Nacht bei RT gerührt. Dann wird mit 1 N Kaliumhydrogensulfat-Lösung gewaschen,
die Dichlormethan-Phase über Natriumsulfat getrocknet, eingengt und der Rückstand an Kiesel-
20 gel flash-chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100:1, 80:1, 60:1). Man erhält
16 mg (29 % d. Th.) der Titelverbindung.

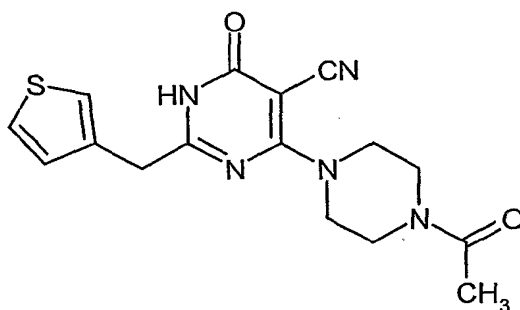
HPLC (Methode 12): $R_t = 3.4$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 330$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 3.42-3.54 (m, 4H), 3.79-3.94 (m, 6H, s bei 3.82), 7.09 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 12.55 (s, 1H).

Beispiel 41

4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



5

50 mg (0.17 mmol) 6-Oxo-4-(piperazin-1-yl)-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril werden mit 34 mg (0.33 mmol) Triethylamin in DMF gelöst und mit 14.3 mg (0.18 mmol) Acetylchlorid über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und der Rückstand an Kieselgel flash-chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/
10 Methanol 100:1, 80:1, 60:1). Man erhält 42 mg (74% d. Th.) der Titelverbindung.

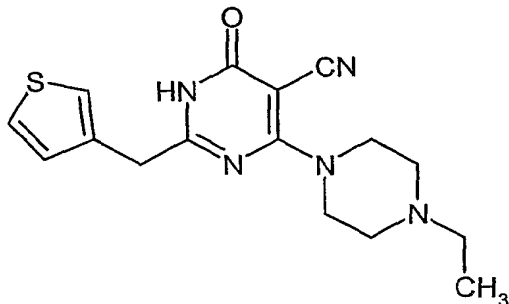
HPLC (Methode 12): R_t = 3.5 min.

MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 2.02 (s, 3H), 3.50-3.61 (m, 4H), 3.80-3.95 (m, 6H, s bei 3.82),
15 7.08 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 12.47 (s, 1H).

Beispiel 42

4-(4-Ethylpiperazin-1-yl)-6-oxo-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril



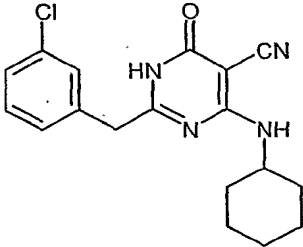
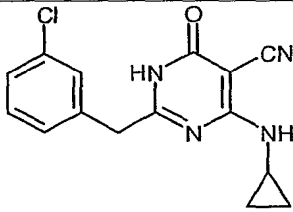
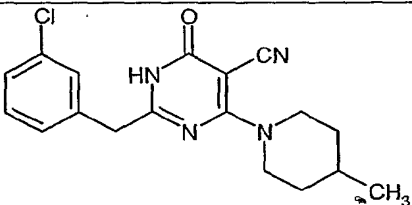
50 mg (0.17 mmol) 6-Oxo-4-(piperazin-1-yl)-2-(3-thienylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril werden mit 34 mg (0.33 mmol) Triethylamin in DMF gelöst, mit 19.9 mg (0.18 mmol) Bromethan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Dann wird der Ansatz mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und der Rückstand an Kieselgel flash-chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100:1, 80:1, 60:1, 40:1). Man erhält 38 mg (70% d. Th.) der Titelverbindung.

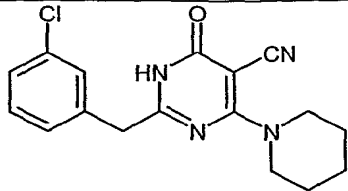
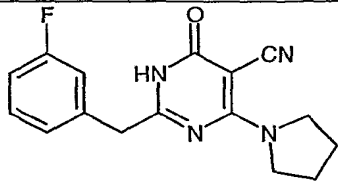
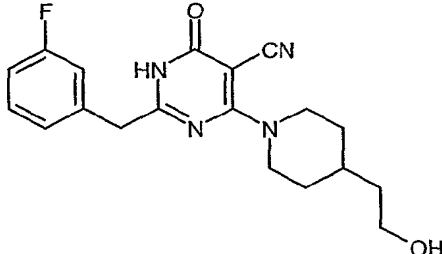
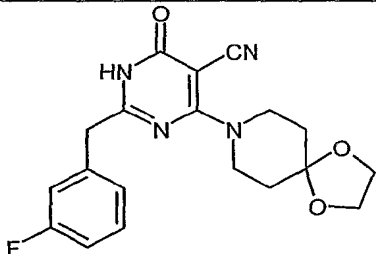
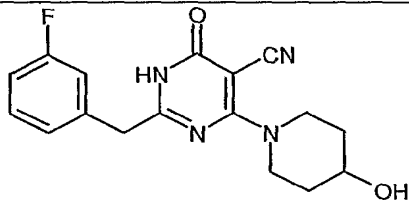
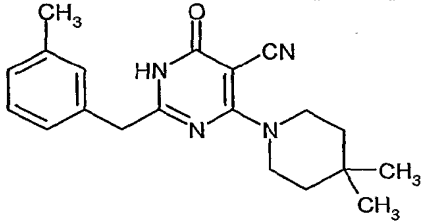
HPLC (Methode 12): $R_t = 3.3$ min.

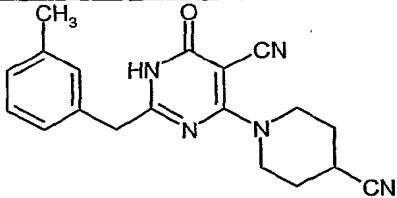
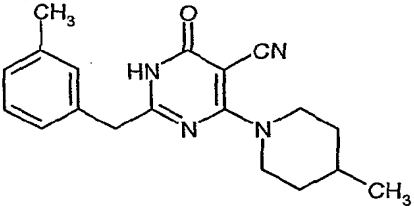
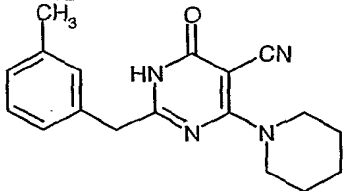
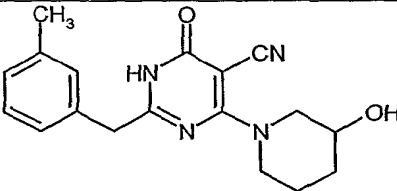
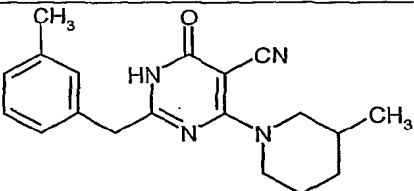
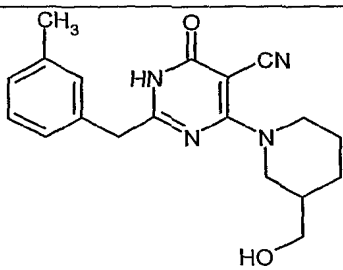
MS (ESIpos): $m/z = 330$ $[M+H]^+$

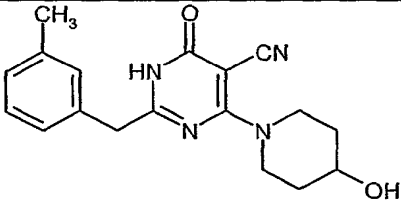
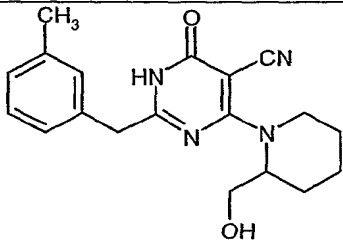
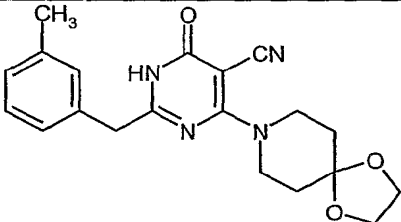
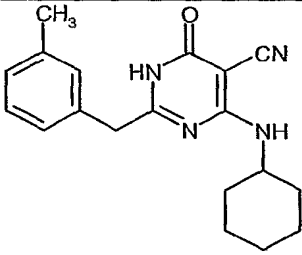
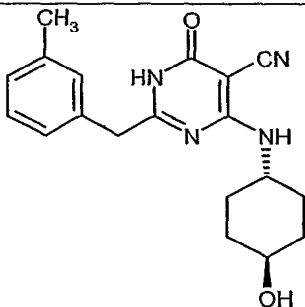
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 1.00$ (t, 3H), 2.34 (q, 2H), 2.42 (t, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.86 (t, 4H), 7.06 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 12.39 (s, 1H).

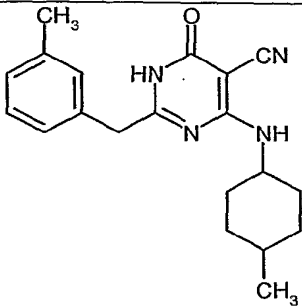
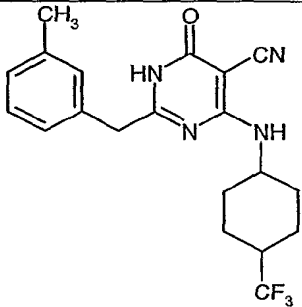
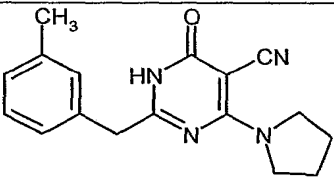
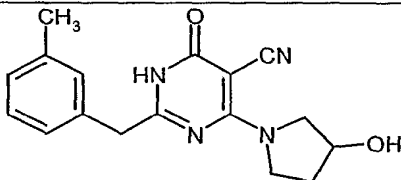
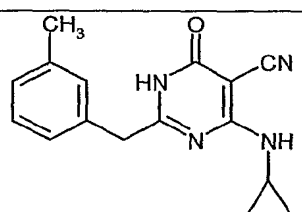
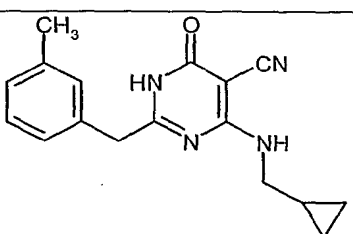
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Ausführungsbeispiele werden in Analogie zu den zuvor beschriebenen Beispielen hergestellt:

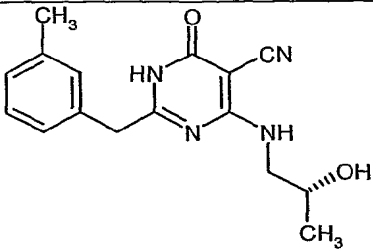
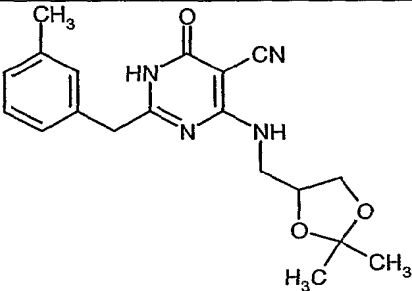
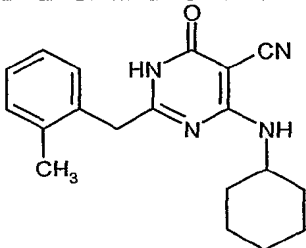
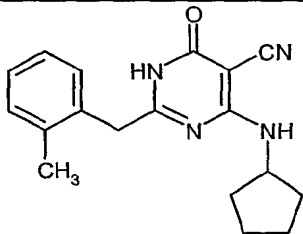
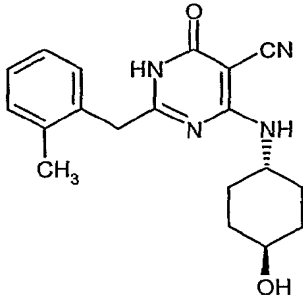
| Beispiel-Nr. | Struktur | LC-MS: m/z $[M+H]^+$ | R_t [min] | HPLC- / LC-MS- Methode |
|--------------|---|------------------------------|----------------|------------------------------|
| 43 |  | 344 | 4.8 | 12 |
| 44 |  | 302 | 4.2 | 12 |
| 45 |  | 344 | 4.8 | 12 |

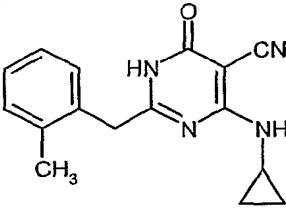
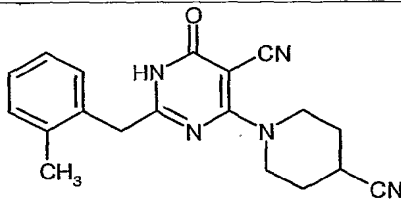
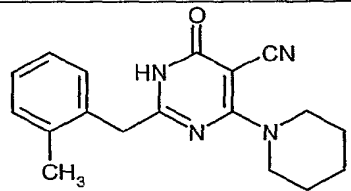
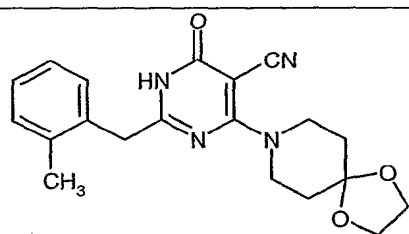
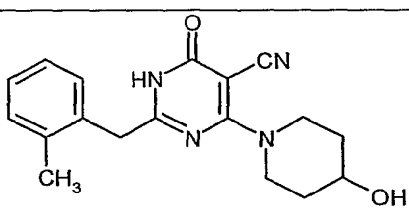
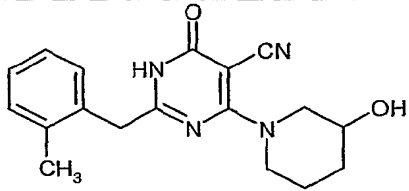
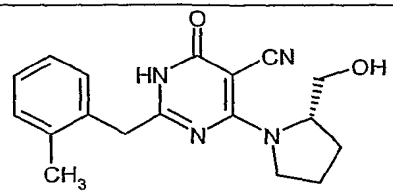
| Beispiel-Nr. | Struktur | LC-MS: m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | HPLC- / LC-MS- Methode |
|--------------|---|-------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 46 |  | 330 | 4.6 | 12 |
| 47 |  | 299 | 1.99 | 10 |
| 48 |  | 357 | 1.83 | 6 |
| 49 |  | 371 | 3.17 | 7 |
| 50 |  | 329 | 1.45 | 5 |
| 51 |  | 337 | 3.19 | 2 |

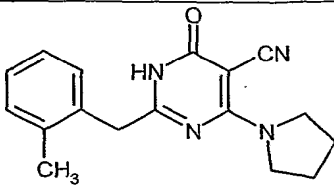
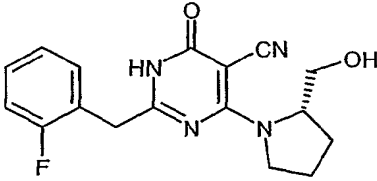
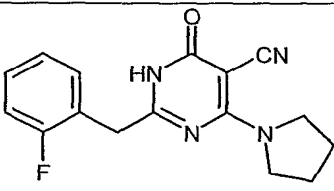
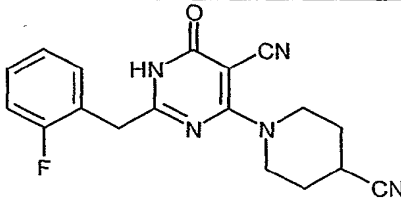
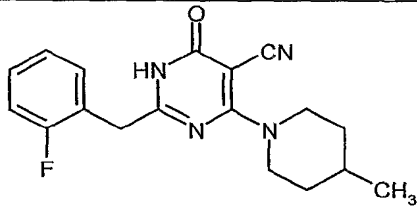
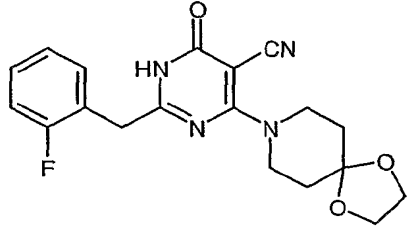
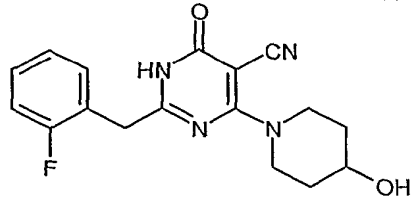
| Beispiel-Nr. | Struktur | LC-MS: m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | HPLC- / LC-MS- Methode |
|--------------|---|-------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 52 |  | 334 | 2.54 | 7 |
| 53 |  | 323 | 2.36 | 10 |
| 54 |  | 309 | 2.87 | 7 |
| 55 |  | 325 | 2.38 | 2 |
| 56 |  | 323 | 3.06 | 2 |
| 57 |  | 339 | 2.99 | 7 |

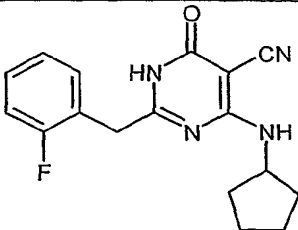
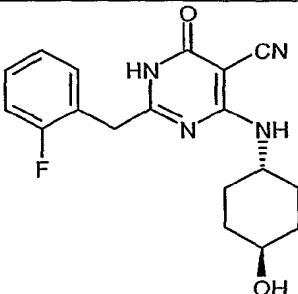
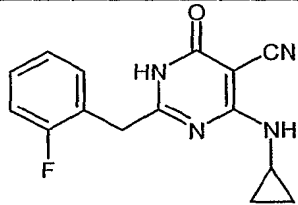
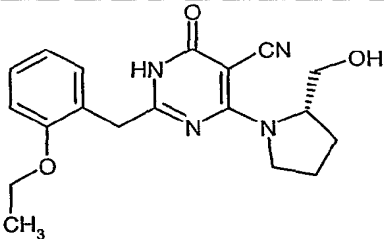
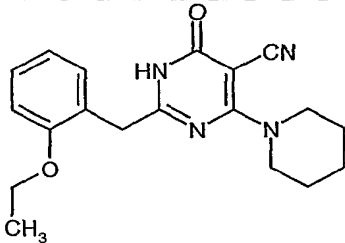
| Beispiel-Nr. | Struktur | LC-MS: m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | HPLC- / LC-MS- Methode |
|--------------|---|-------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 58 |  | 325 | 1.74 | 10 |
| 59 |  | 339 | 1.79 | 5 |
| 60 |  | 367 | 2.7 | 2 |
| 61 |  | 323 | 3.1 | 7 |
| 62 |  | 339 | 2.19 | 7 |

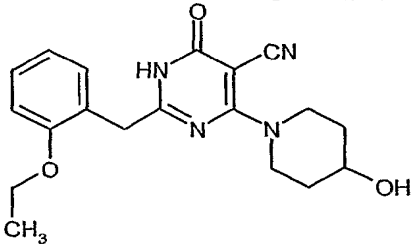
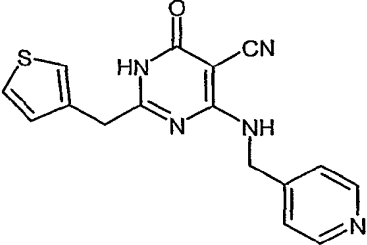
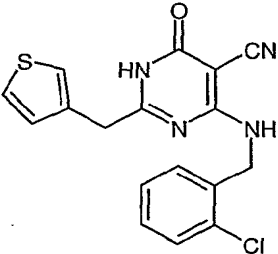
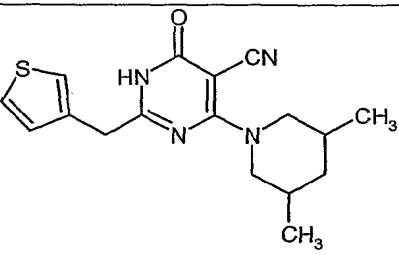
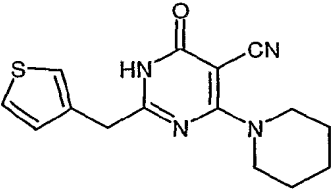
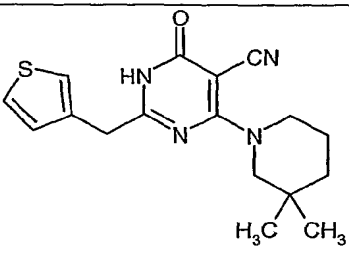
| Beispiel-Nr. | Struktur | LC-MS: m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | HPLC- / LC-MS- Methode |
|--------------|---|-------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 63 |  | 337 | 3.3 | 7 |
| 64 |  | 391 | 2.6 | 4 |
| 65 |  | 295 | 2.75 | 2 |
| 66 |  | 311 | 1.73 | 10 |
| 67 |  | 281 | 3.18 | 7 |
| 68 |  | 295 | 2.73 | 7 |

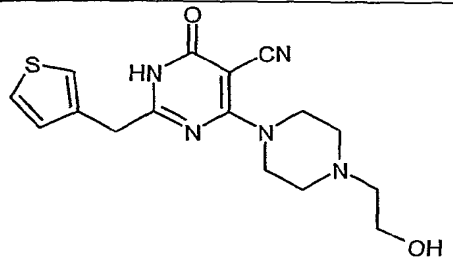
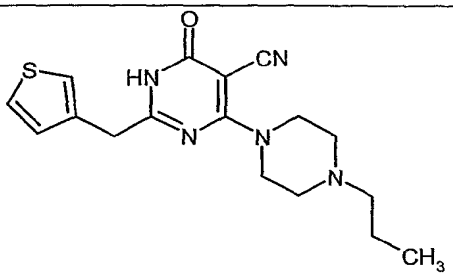
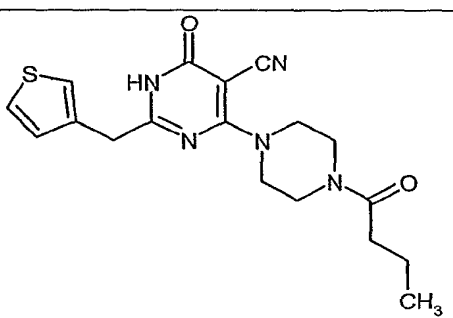
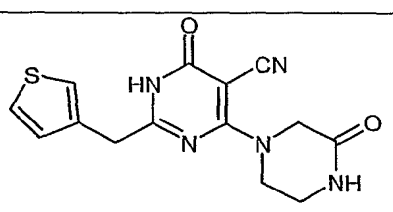
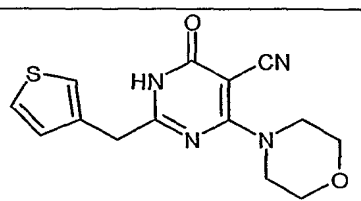
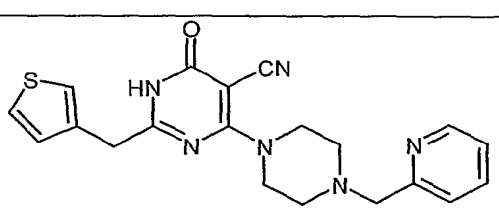
| Beispiel-Nr. | Struktur | LC-MS: m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | HPLC- / LC-MS- Methode |
|--------------|---|-------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 69 |  | 299 | 2.22 | 7 |
| 70 |  | 355 | 2.63 | 2 |
| 71 |  | 323 | 2.37 | 10 |
| 72 |  | 309 | 2.27 | 10 |
| 73 |  | 339 | 2.19 | 2 |

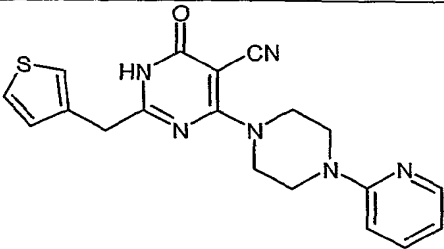
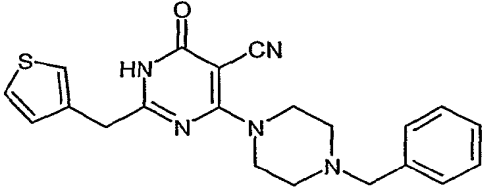
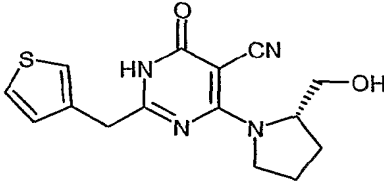
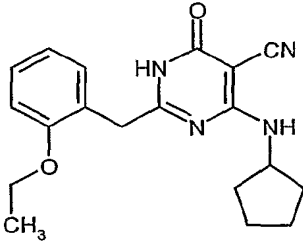
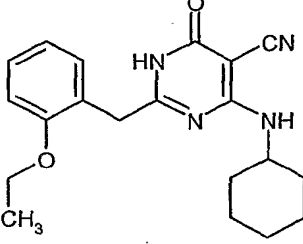
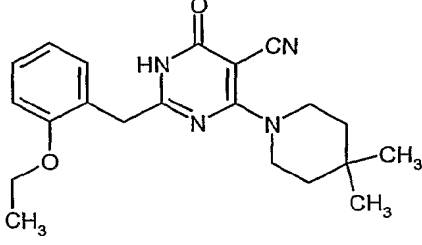
| Beispiel-Nr. | Struktur | LC-MS: m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | HPLC- / LC-MS- Methode |
|--------------|---|-------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 74 |  | 281 | 2.02 | 6 |
| 75 |  | 334 | 2.47 | 7 |
| 76 |  | 309 | 2.19 | 10 |
| 77 |  | 367 | 2.81 | 1 |
| 78 |  | 325 | 2.35 | 2 |
| 79 |  | 325 | 2.35 | 2 |
| 80 |  | 325 | 1.76 | 4 |

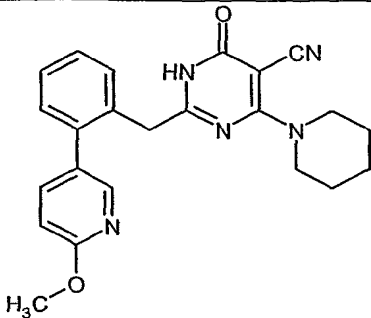
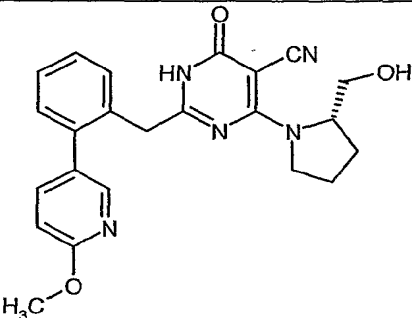
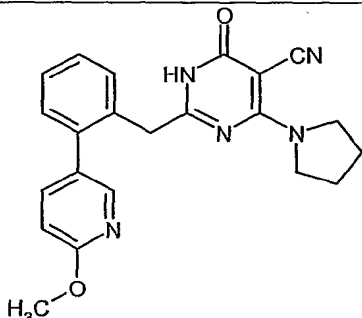
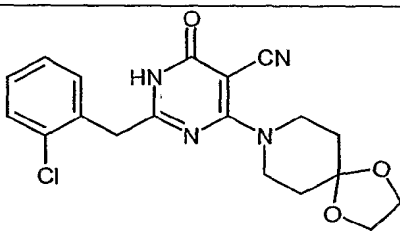
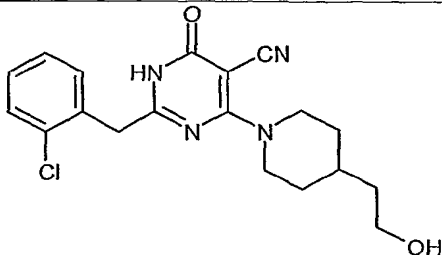
| Beispiel-Nr. | Struktur | LC-MS: m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | HPLC- / LC-MS- Methode |
|--------------|---|-------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 81 |  | 295 | 3.24 | 7 |
| 82 |  | 329 | 1.69 | 10 |
| 83 |  | 299 | 3.19 | 7 |
| 84 |  | 338 | 1.88 | 10 |
| 85 |  | 327 | 3.5 | 2 |
| 86 |  | 371 | 1.95 | 10 |
| 87 |  | 329 | 1.63 | 10 |

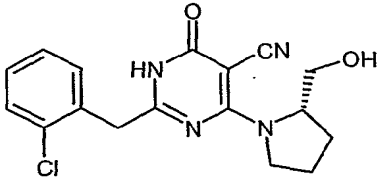
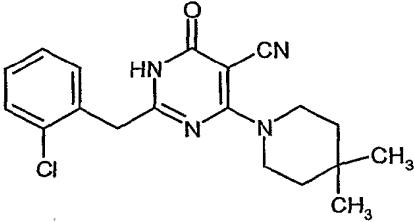
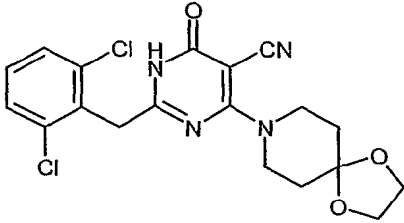
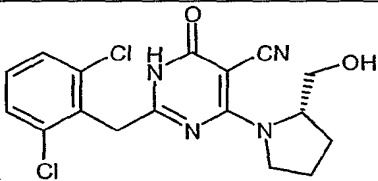
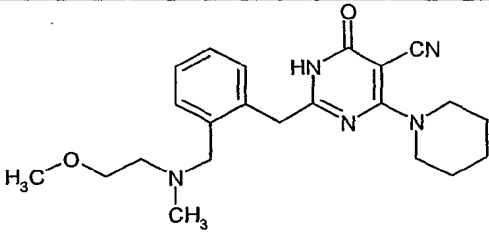
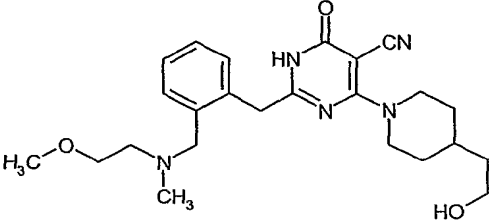
| Beispiel-Nr. | Struktur | LC-MS: m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | HPLC-/ LC-MS- Methode |
|--------------|---|-------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| 88 |  | 313 | 3.4 | 2 |
| 89 |  | 343 | 2.71 | 7 |
| 90 |  | 285 | 1.84 | 10 |
| 91 |  | 355 | 1.97 | 6 |
| 92 |  | 339 | 2.19 | 6 |

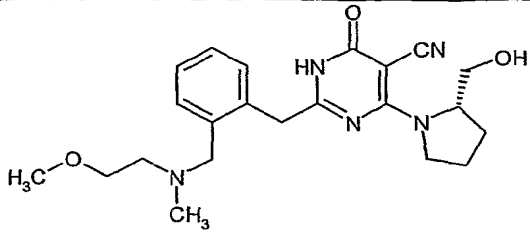
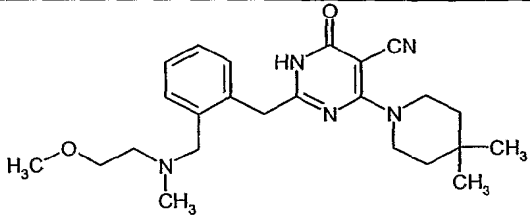
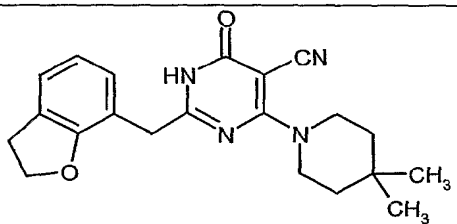
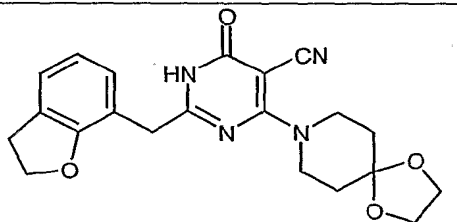
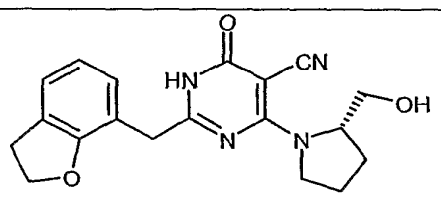
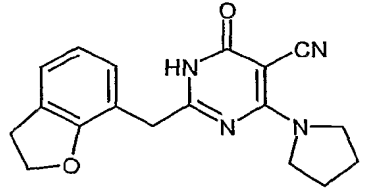
| Beispiel-Nr. | Struktur | LC-MS: m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | HPLC- / LC-MS- Methode |
|--------------|---|-------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 93 |  | 255 | 1.61 | 6 |
| 94 |  | 324 | 3.2 | 12 |
| 95 |  | 358 | 4.5 | 12 |
| 96 |  | 329 | 4.7 | 12 |
| 97 |  | 301 | 4.3 | 12 |
| 98 |  | 329 | 4.6 | 12 |

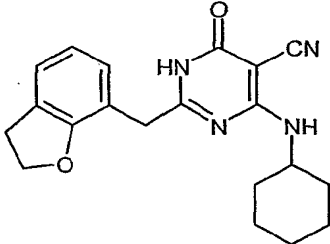
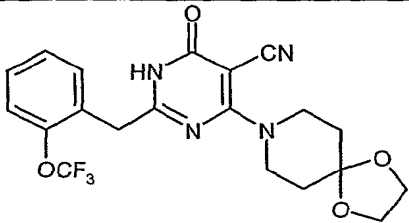
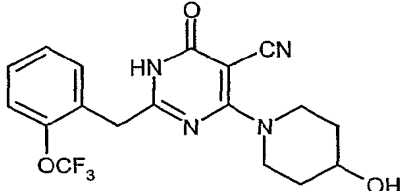
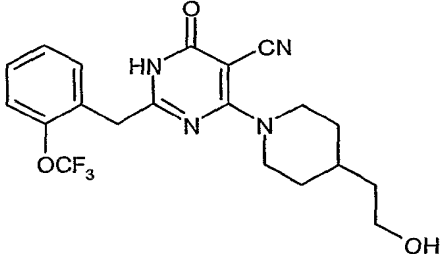
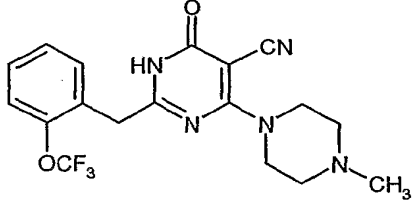
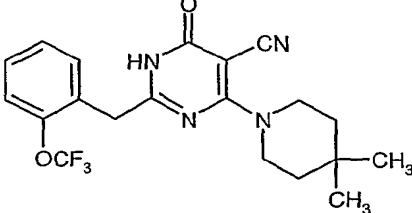
| Beispiel-Nr. | Struktur | LC-MS: m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | HPLC- / LC-MS- Methode |
|--------------|---|-------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 99 |  | 346 | 3.2 | 12 |
| 100 |  | 344 | 3.4 | 12 |
| 101 |  | 372 | 3.9 | 12 |
| 102 |  | 316 | 4.3 | 13 |
| 103 |  | 303 | 3.8 | 12 |
| 104 |  | 393 | 3.5 | 12 |

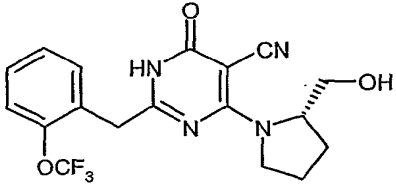
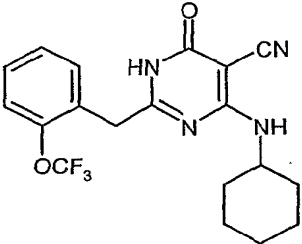
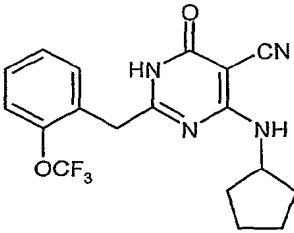
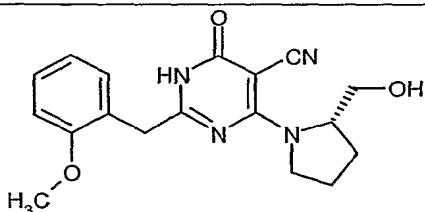
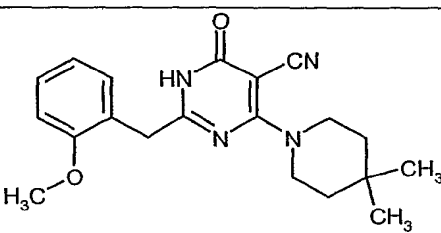
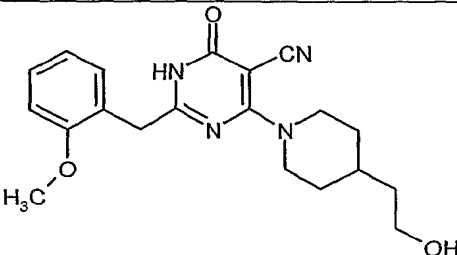
| Beispiel-Nr. | Struktur | LC-MS: m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | HPLC- / LC-MS- Methode |
|--------------|---|-------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 105 |  | 379 | 3.5 | 12 |
| 106 |  | 392 | 3.8 | 12 |
| 107 |  | 317 | 1.46 | 5 |
| 108 |  | 339 | 2.42 | 6 |
| 109 |  | 353 | 2.54 | 6 |
| 110 |  | 367 | 2.63 | 6 |

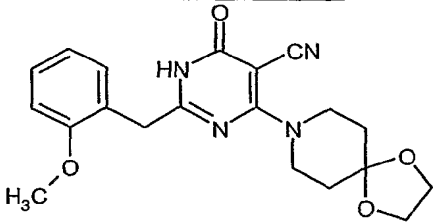
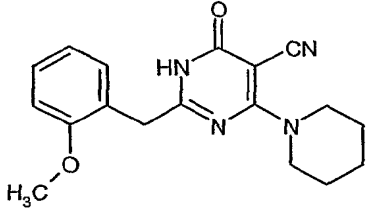
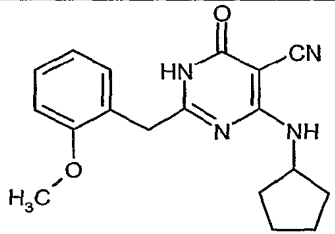
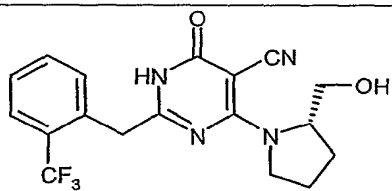
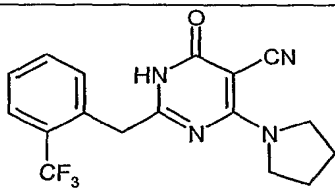
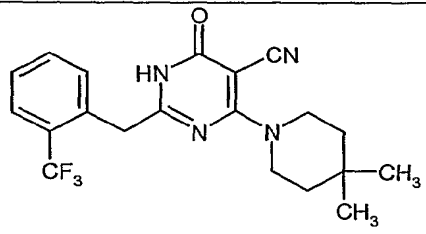
| Beispiel-Nr. | Struktur | LC-MS: m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | HPLC- / LC-MS- Methode |
|--------------|---|-------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 111 |  | 402 | 2.15 | 5 |
| 112 |  | 418 | 1.92 | 6 |
| 113 |  | 388 | 2.02 | 5 |
| 114 |  | 387 | 1.9 | 5 |
| 115 |  | 373 | 1.94 | 6 |

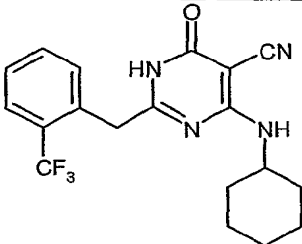
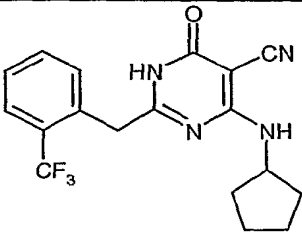
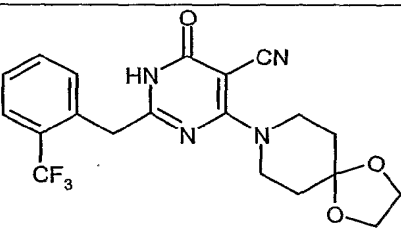
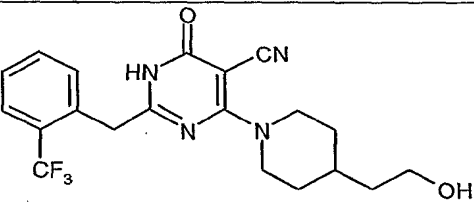
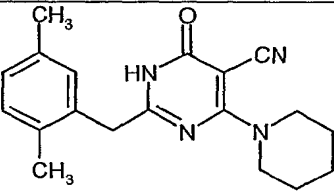
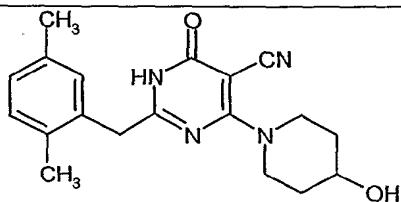
| Beispiel-Nr. | Struktur | LC-MS: m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | HPLC-/ LC-MS- Methode |
|--------------|---|-------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| 116 |  | 345 | 1.84 | 6 |
| 117 |  | 357 | 2.61 | 6 |
| 118 |  | 421 | 1.99 | 5 |
| 119 |  | 379 | 1.89 | 6 |
| 120 |  | 396 | 1.18 | 5 |
| 121 |  | 440 | 1.03 | 5 |

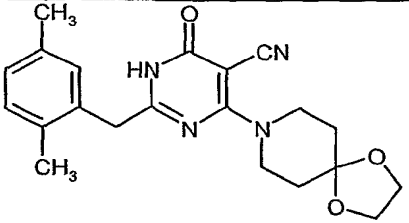
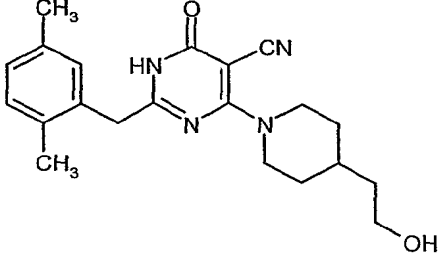
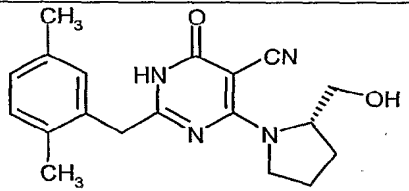
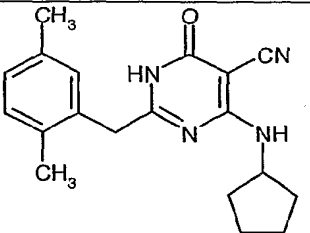
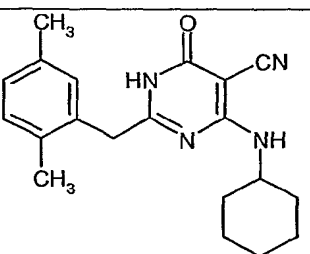
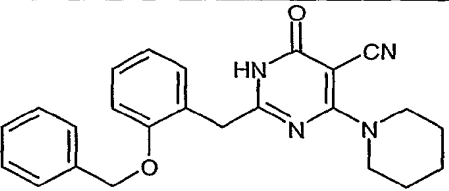
| Beispiel-Nr. | Struktur | LC-MS: m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | HPLC- / LC-MS- Methode |
|--------------|---|-------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 122 |  | 412 | 0.92 | 5 |
| 123 |  | 424 | 1.46 | 5 |
| 124 |  | 365 | 2.31 | 5 |
| 125 |  | 395 | 1.85 | 5 |
| 126 |  | 353 | 1.54 | 5 |
| 127 |  | 323 | 1.89 | 5 |

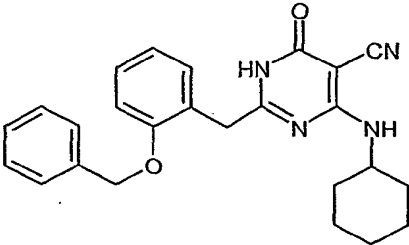
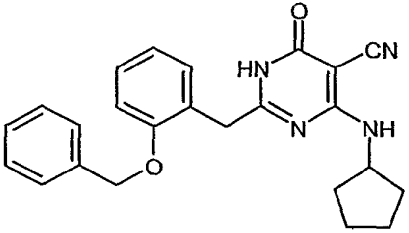
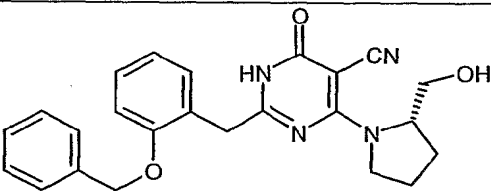
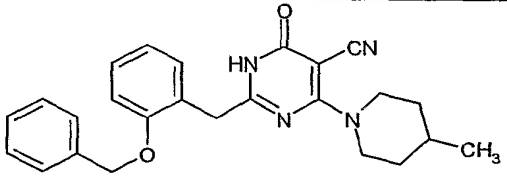
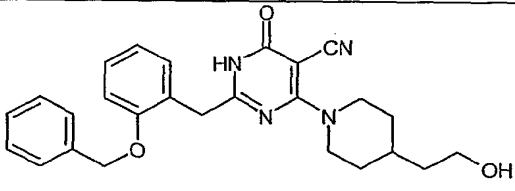
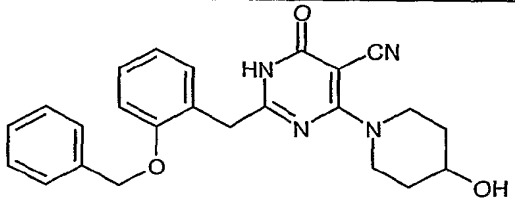
| Beispiel-Nr. | Struktur | LC-MS: m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | HPLC- / LC-MS- Methode |
|--------------|---|-------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 128 |  | 351 | 2.2 | 5 |
| 129 |  | 437 | 2.28 | 6 |
| 130 |  | 395 | 1.86 | 4 |
| 131 |  | 423 | 2.01 | 4 |
| 132 |  | 393 | 1.3 | 4 |
| 133 |  | 407 | 2.5 | 5 |

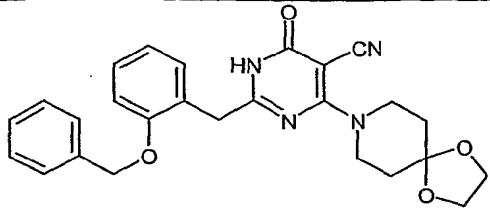
| Beispiel-Nr. | Struktur | LC-MS: m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | HPLC- / LC-MS- Methode |
|--------------|---|-------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 134 |  | 395 | 1.74 | 5 |
| 135 |  | 393 | 2.63 | 6 |
| 136 |  | 379 | 2.31 | 5 |
| 137 |  | 341 | 1.54 | 5 |
| 138 |  | 353 | 2.5 | 4 |
| 139 |  | 369 | 1.84 | 4 |

| Beispiel-Nr. | Struktur | LC-MS: m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | HPLC- / LC-MS- Methode |
|--------------|---|-------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 140 |  | 383 | 2.1 | 6 |
| 141 |  | 325 | 2.04 | 5 |
| 142 |  | 325 | 2.28 | 4 |
| 143 |  | 379 | 1.85 | 4 |
| 144 |  | 349 | 2.07 | 5 |
| 145 |  | 391 | 2.44 | 5 |

| Beispiel-Nr. | Struktur | LC-MS: m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | HPLC- / LC-MS- Methode |
|--------------|---|-------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 146 |  | 377 | 2.48 | 4 |
| 147 |  | 363 | 2.45 | 6 |
| 148 |  | 421 | 2.15 | 4 |
| 149 |  | 407 | 1.94 | 4 |
| 150 |  | 323 | 2.47 | 6 |
| 151 |  | 339 | 1.67 | 5 |

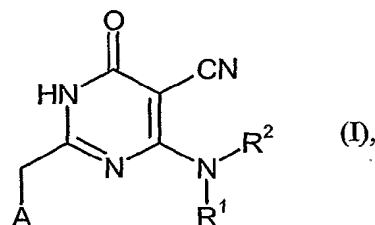
| Beispiel-Nr. | Struktur | LC-MS: m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | HPLC- / LC-MS- Methode |
|--------------|---|-------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 152 |  | 381 | 2.07 | 5 |
| 153 |  | 367 | 1.99 | 4 |
| 154 |  | 229 | 1.98 | 6 |
| 155 |  | 323 | 2.53 | 6 |
| 156 |  | 337 | 2.65 | 6 |
| 157 |  | 401 | 2.59 | 6 |

| Beispiel-Nr. | Struktur | LC-MS: m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | HPLC- / LC-MS- Methode |
|--------------|---|-------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 158 |  | 415 | 2.75 | 6 |
| 159 |  | 401 | 2.43 | 5 |
| 160 |  | 417 | 1.9 | 5 |
| 161 |  | 415 | 2.72 | 6 |
| 162 |  | 445 | 1.97 | 5 |
| 163 |  | 417 | 1.82 | 5 |

| Beispiel-Nr. | Struktur | LC-MS: m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | HPLC- / LC-MS- Methode |
|--------------|---|-------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 164 |  | 459 | 2.2 | 5 |

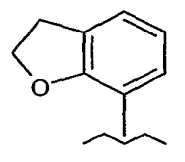
Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



in welcher

5 A Phenyl, Heteroaryl oder eine Gruppe der Formel

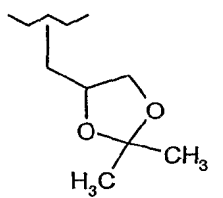


wobei Phenyl und Heteroaryl gegebenenfalls mit bis zu 2 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Heteroaryl, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert sind,

10 wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls mit einer Gruppe der Formel -NR³R⁴, in welcher R³ C₁-C₆-Alkyl und R⁴ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkoxy(C₁-C₆)alkyl bedeuten, und

Heteroaryl gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkoxy substituiert ist,

R¹ C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy(C₁-C₆)alkyl, Benzyl oder eine



15 Gruppe der Formel

wobei C₃-C₈-Cycloalkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl oder Trifluormethyl,

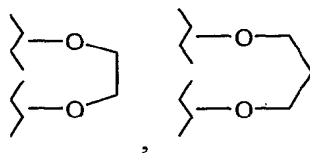
C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls mit Heteroaryl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder Hydroxy,

und Benzyl gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkoxy oder Halogen substituiert ist,

R² Wasserstoff,

oder

R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, ein 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bilden, welches gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Cyano, Oxo, Heteroaryl, Benzyl, Formyl, C₁-C₆-Alkyl-carbonyl und einer der folgenden Gruppen

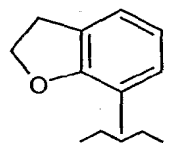


, die über die beiden Sauerstoffatome an eines der Kohlenstoffatome im Heterocyclus gebunden sind, substituiert ist,

wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy oder Heteroaryl substituiert ist,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei



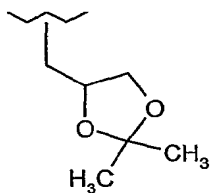
A Phenyl, Heteroaryl oder eine Gruppe der Formel

wobei Phenyl und Heteroaryl gegebenenfalls mit bis zu 2 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Heteroaryl, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert sind,

wobei C₁-C₄-Alkyl gegebenenfalls mit einer Gruppe der Formel -NR³R⁴, in welcher R³ C₁-C₄-Alkyl und R⁴ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkoxy(C₁-C₄)alkyl bedeuten, und

Heteroaryl gegebenenfalls mit C₁-C₄-Alkoxy substituiert ist,

R¹ C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy(C₁-C₄)alkyl, Benzyl oder eine



Gruppe der Formel

wobei C₃-C₆-Cycloalkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl oder Trifluormethyl,

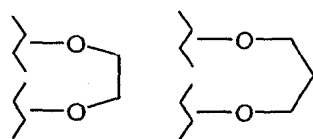
5 C₁-C₄-Alkyl gegebenenfalls mit Heteroaryl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder Hydroxy,

und Benzyl gegebenenfalls mit C₁-C₄-Alkoxy oder Halogen substituiert ist,

R² Wasserstoff,

oder

10 R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, ein 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bilden, welches gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄-Alkyl, Hydroxy, Cyano, Oxo, Heteroaryl, Benzyl, Formyl, C₁-C₄-Alkyl-carbonyl und einer der folgenden Gruppen

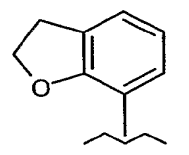


15 , die über die beiden Sauerstoffatome an eines der Kohlenstoffatome im Heterocyclus gebunden sind, substituiert ist,

wobei C₁-C₄-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy oder Heteroaryl substituiert ist,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

20 3. Verbindungen nach Ansprüchen 1 und 2, wobei



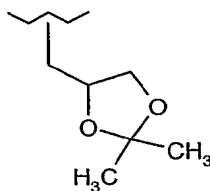
A Phenyl, Thienyl oder eine Gruppe der Formel

wobei Phenyl und Thienyl gegebenenfalls mit bis zu 2 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Pyridyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert sind,

wobei C₁-C₄-Alkyl gegebenenfalls mit einer Gruppe der Formel -NR³R⁴, in welcher R³ C₁-C₄-Alkyl und R⁴ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkoxy(C₁-C₄)alkyl bedeuten, und

Pyridyl gegebenenfalls mit C₁-C₄-Alkoxy substituiert ist,

10 R¹ C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy(C₁-C₄)alkyl, Benzyl oder eine



Gruppe der Formel

wobei C₃-C₆-Cycloalkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl oder Trifluormethyl,

C₁-C₄-Alkyl gegebenenfalls mit Pyridyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder Hydroxy,

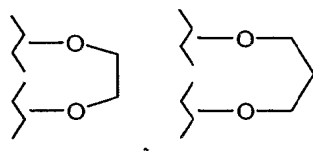
15 und Benzyl gegebenenfalls mit C₁-C₄-Alkoxy, Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist,

R² Wasserstoff,

oder

20 R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, ein 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl bilden, welches gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der

Gruppe C₁-C₄-Alkyl, Hydroxy, Cyano, Oxo, Heteroaryl, Benzyl, Formyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyl und einer der folgenden Gruppen



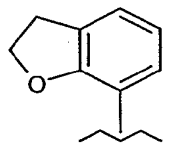
, die über die beiden Sauerstoffatome an eines der Kohlenstoffatome im Heterocyclus gebunden sind, substituiert ist,

5 wobei C₁-C₄-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy oder Pyridyl substituiert ist,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

4. Verbindungen nach Ansprüchen 1, 2 und 3, wobei

A Phenyl, Thienyl oder eine Gruppe der Formel

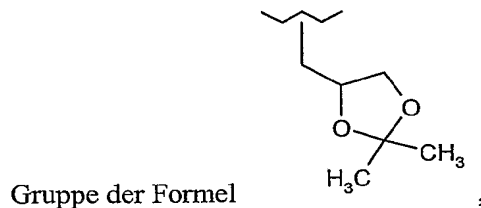


10 wobei Phenyl gegebenenfalls mit bis zu 2 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Pyridyl, Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert ist,

15 wobei Methyl gegebenenfalls mit einer Gruppe der Formel -NR³R⁴, in welcher R³ Methyl und R⁴ Wasserstoff oder 2-Methoxyethyl bedeuten, und

Pyridyl gegebenenfalls mit Methoxy substituiert ist,

R¹ C₃-C₆-Cycloalkyl, Methyl, Ethyl, Propyl, 2-Methoxyethyl, Benzyl oder eine



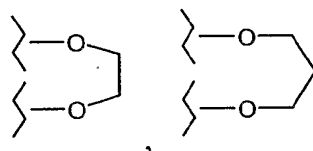
20 wobei C₃-C₆-Cycloalkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, Methyl oder Trifluormethyl,

Methyl, Ethyl, Propyl gegebenenfalls mit Pyridyl, Cyclopropyl oder Hydroxy,

und Benzyl gegebenenfalls mit Methoxy, Ethoxy, Fluor oder Chlor substituiert ist,

5 R^2 Wasserstoff,
oder

10 R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, ein 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidinyll, Piperidinyll, Piperazinyll und Morpholinyll bilden, welches gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, Propyl, tert.-Butyl, Hydroxy, Cyano, Oxo, Pyridyl, Benzyl, Formyl, Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl und einer der folgenden Gruppen



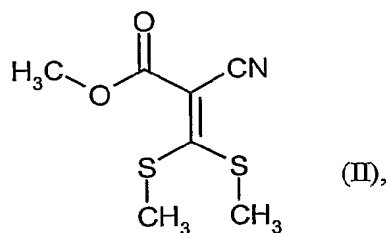
15 , die über die beiden Sauerstoffatome an eines der Kohlenstoffatome im Heterocyclus gebunden sind, substituiert ist,

wobei Methyl, Ethyl und Propyl gegebenenfalls mit Hydroxy oder Pyridyl substituiert sind,

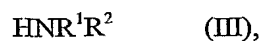
bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

20 5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

[A] eine Verbindung der Formel



zunächst mit einer Verbindung der Formel

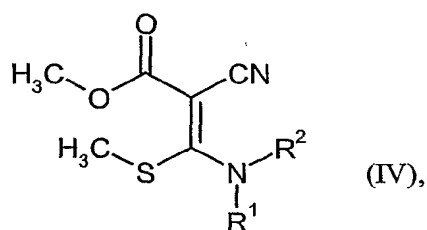


in welcher

R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

5

bei erhöhter Temperatur in einem inerten Lösemittel oder auch in Abwesenheit eines Lösemittels in eine Verbindung der Formel

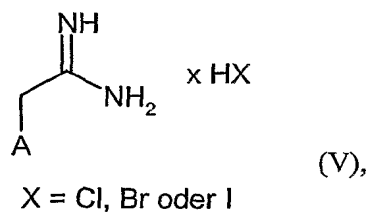


in welcher

R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

10

überführt und diese dann in einem inerten Lösemittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel



in welcher

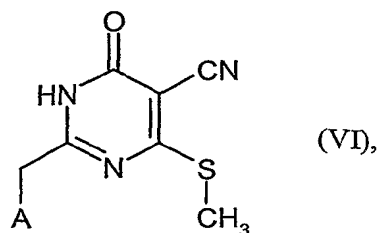
A die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,

15

umsetzt

oder in veränderter Reihenfolge der Reaktionspartner

[B] eine Verbindung der Formel (II) zunächst mit einer Verbindung der Formel (V) in einem inerten Lösemittel in Gegenwart einer Base in eine Verbindung der Formel



in welcher

A die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,

5 überführt und diese dann bei erhöhter Temperatur in einem inerten Lösemittel oder auch in Abwesenheit eines Lösemittels mit einer Verbindung der Formel (III) umsetzt,

und die jeweils resultierenden Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösemitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

- 10 6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.
- 15 8. Verwendung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung.
9. Verwendung nach Anspruch 8, wobei die Störung eine Folge der Alzheimer'schen Krankheit ist.
- 20 10. Verwendung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung.
11. Verfahren zur Bekämpfung von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung in Mensch oder Tier durch Verabreichung einer wirk-
- 25 samen Menge der Verbindungen aus Ansprüchen 1 bis 4.

12. Verfahren nach Anspruch 11, wobei die Störung eine Folge der Alzheimer'schen Krankheit ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/014872

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D239/47 C07D403/04 C07D409/06 C07D409/14 A61K31/513
A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | EP 0 130 735 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORP., USA) 9 January 1985 (1985-01-09) cited in the application siehe Beispiel 9, letzte Verbindung, Verfahren auf S. 10 und 11 und Ansprüche 5 und 10 | 1-7 |
| X | BAGLI, JEHAN ET AL: "Chemistry and positive inotropic effect of pelrinone and related derivatives. A novel class of 2-methylpyrimidones as inotropic agents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 31(4), 814-23 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1988, XP002300134 siehe Verbindung 25 in Tabelle 1 und Schema 1; ----- -/-- | 1-4,6,7 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 May 2005

Date of mailing of the international search report

19/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Traegler-Goeldel, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/014872

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | WO 00/18758 A (MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION; WATANABE, KAZUTOSHI; ANDO, RYOICHI; S) 6 April 2000 (2000-04-06) siehe Ansprüche 1, 5 und 12, e.g Beispiele 77 bis 92. 237 und 238; ----- | 1-4,6-12 |
| Y | WO 02/098864 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 12 December 2002 (2002-12-12) siehe Anspruch 1 und S. 3, Z. 11-14; ----- | 1-4,6-12 |
| Y | WO 95/10506 A (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY) 20 April 1995 (1995-04-20) cited in the application siehe Definition der Reste V, Z, R1 und R3 in Anspruch 1 ----- | 1-4,6-12 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2004/014872

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 11 and 12 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2004/014872

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0130735 | A | 09-01-1985 | US 4505910 A | 19-03-1985 |
| | | | US 4507304 A | 26-03-1985 |
| | | | AT 38328 T | 15-11-1988 |
| | | | AU 572856 B2 | 19-05-1988 |
| | | | AU 2971084 A | 03-01-1985 |
| | | | CA 1232905 A1 | 16-02-1988 |
| | | | CA 1248104 A2 | 03-01-1989 |
| | | | DE 3474913 D1 | 08-12-1988 |
| | | | DK 309084 A | 31-12-1984 |
| | | | EP 0130735 A1 | 09-01-1985 |
| | | | ES 8602694 A1 | 16-03-1986 |
| | | | GR 82004 A1 | 12-12-1984 |
| | | | HU 34465 A2 | 28-03-1985 |
| | | | IE 57728 B1 | 24-03-1993 |
| | | | JP 60025974 A | 08-02-1985 |
| | | | KR 9001180 B1 | 27-02-1990 |
| | | | PH 21577 A | 11-12-1987 |
| | | | ZA 8404476 A | 26-02-1986 |
| WO 0018758 | A | 06-04-2000 | AT 256123 T | 15-12-2003 |
| | | | AU 5759999 A | 17-04-2000 |
| | | | CA 2345065 A1 | 06-04-2000 |
| | | | CN 1328552 A | 26-12-2001 |
| | | | DE 69913545 D1 | 22-01-2004 |
| | | | DE 69913545 T2 | 16-09-2004 |
| | | | DK 1115721 T3 | 19-04-2004 |
| | | | EP 1115721 A1 | 18-07-2001 |
| | | | ES 2214045 T3 | 01-09-2004 |
| | | | WO 0018758 A1 | 06-04-2000 |
| | | | JP 2002525366 T | 13-08-2002 |
| | | | PT 1115721 T | 30-04-2004 |
| WO 02098864 | A | 12-12-2002 | BR 0210102 A | 08-06-2004 |
| | | | CA 2448602 A1 | 12-12-2002 |
| | | | CN 1512988 A | 14-07-2004 |
| | | | WO 02098864 A1 | 12-12-2002 |
| | | | EP 1397351 A1 | 17-03-2004 |
| | | | JP 2004536814 T | 09-12-2004 |
| | | | MX PA03010822 A | 17-02-2004 |
| | | | US 2003060466 A1 | 27-03-2003 |
| WO 9510506 | A | 20-04-1995 | AU 692484 B2 | 11-06-1998 |
| | | | AU 8012294 A | 04-05-1995 |
| | | | BR 9407799 A | 06-05-1997 |
| | | | CA 2174080 A1 | 20-04-1995 |
| | | | CN 1142817 A | 12-02-1997 |
| | | | CZ 9601014 A3 | 13-11-1996 |
| | | | EP 0723533 A1 | 31-07-1996 |
| | | | FI 961599 A | 07-06-1996 |
| | | | HR 940664 A1 | 31-12-1996 |
| | | | HU 74464 A2 | 30-12-1996 |
| | | | JP 9504520 T | 06-05-1997 |
| | | | JP 3398152 B2 | 21-04-2003 |
| | | | NO 961425 A | 12-06-1996 |
| | | | NZ 274978 A | 27-04-1998 |
| | | | PL 313973 A1 | 05-08-1996 |
| | | | RU 2153494 C2 | 27-07-2000 |
| | | | SK 47096 A3 | 01-10-1996 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/014872

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9510506 | A | US 6342503 B1 | 29-01-2002 |
| | | WO 9510506 A1 | 20-04-1995 |
| | | US 6107301 A | 22-08-2000 |
| | | ZA 9407921 A | 11-04-1996 |
| <hr/> | | | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/014872

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D239/47 C07D403/04 C07D409/06 C07D409/14 A61K31/513
A61P25/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | EP 0 130 735 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORP., USA) 9. Januar 1985 (1985-01-09) in der Anmeldung erwähnt siehe Beispiel 9, letzte Verbindung, Verfahren auf S. 10 und 11 und Ansprüche 5 und 10 | 1-7 |
| X | BAGLI, JEHAN ET AL: "Chemistry and positive inotropic effect of pelrinone and related derivatives. A novel class of 2-methylpyrimidones as inotropic agents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 31(4), 814-23 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1988, XP002300134 siehe Verbindung 25 in Tabelle 1 und Schema 1; ----- -/-- | 1-4,6,7 |

| | | | |
|--|--|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen | | <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie | |
| <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> | | <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> | |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche <p>10. Mai 2005</p> | | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts <p>19/05/2005</p> | |
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Bevollmächtigter Bediensteter <p>Traegler-Goeldel, M</p> | |

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| Y | WO 00/18758 A (MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION; WATANABE, KAZUTOSHI; ANDO, RYOICHI; S) 6. April 2000 (2000-04-06) siehe Ansprüche 1, 5 und 12, e.g Beispiele 77 bis 92. 237 und 238; ----- | 1-4,6-12 |
| Y | WO 02/098864 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 12. Dezember 2002 (2002-12-12) siehe Anspruch 1 und S. 3, Z. 11-14; ----- | 1-4,6-12 |
| Y | WO 95/10506 A (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY) 20. April 1995 (1995-04-20) in der Anmeldung erwähnt siehe Definition der Reste V, Z, R1 und R3 in Anspruch 1 ----- | 1-4,6-12 |

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 11 und 12 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014872

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 0130735 | A | 09-01-1985 | US 4505910 A 19-03-1985 |
| | | | US 4507304 A 26-03-1985 |
| | | | AT 38328 T 15-11-1988 |
| | | | AU 572856 B2 19-05-1988 |
| | | | AU 2971084 A 03-01-1985 |
| | | | CA 1232905 A1 16-02-1988 |
| | | | CA 1248104 A2 03-01-1989 |
| | | | DE 3474913 D1 08-12-1988 |
| | | | DK 309084 A 31-12-1984 |
| | | | EP 0130735 A1 09-01-1985 |
| | | | ES 8602694 A1 16-03-1986 |
| | | | GR 82004 A1 12-12-1984 |
| | | | HU 34465 A2 28-03-1985 |
| | | | IE 57728 B1 24-03-1993 |
| | | | JP 60025974 A 08-02-1985 |
| | | | KR 9001180 B1 27-02-1990 |
| | | | PH 21577 A 11-12-1987 |
| | | | ZA 8404476 A 26-02-1986 |
| WO 0018758 | A | 06-04-2000 | AT 256123 T 15-12-2003 |
| | | | AU 5759999 A 17-04-2000 |
| | | | CA 2345065 A1 06-04-2000 |
| | | | CN 1328552 A 26-12-2001 |
| | | | DE 69913545 D1 22-01-2004 |
| | | | DE 69913545 T2 16-09-2004 |
| | | | DK 1115721 T3 19-04-2004 |
| | | | EP 1115721 A1 18-07-2001 |
| | | | ES 2214045 T3 01-09-2004 |
| | | | WO 0018758 A1 06-04-2000 |
| | | | JP 2002525366 T 13-08-2002 |
| | | | PT 1115721 T 30-04-2004 |
| WO 02098864 | A | 12-12-2002 | BR 0210102 A 08-06-2004 |
| | | | CA 2448602 A1 12-12-2002 |
| | | | CN 1512988 A 14-07-2004 |
| | | | WO 02098864 A1 12-12-2002 |
| | | | EP 1397351 A1 17-03-2004 |
| | | | JP 2004536814 T 09-12-2004 |
| | | | MX PA03010822 A 17-02-2004 |
| | | | US 2003060466 A1 27-03-2003 |
| WO 9510506 | A | 20-04-1995 | AU 692484 B2 11-06-1998 |
| | | | AU 8012294 A 04-05-1995 |
| | | | BR 9407799 A 06-05-1997 |
| | | | CA 2174080 A1 20-04-1995 |
| | | | CN 1142817 A 12-02-1997 |
| | | | CZ 9601014 A3 13-11-1996 |
| | | | EP 0723533 A1 31-07-1996 |
| | | | FI 961599 A 07-06-1996 |
| | | | HR 940664 A1 31-12-1996 |
| | | | HU 74464 A2 30-12-1996 |
| | | | JP 9504520 T 06-05-1997 |
| | | | JP 3398152 B2 21-04-2003 |
| | | | NO 961425 A 12-06-1996 |
| | | | NZ 274978 A 27-04-1998 |
| | | | PL 313973 A1 05-08-1996 |
| | | | RU 2153494 C2 27-07-2000 |
| | | | SK 47096 A3 01-10-1996 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014872

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 9510506 A | | US 6342503 B1 | 29-01-2002 |
| | | WO 9510506 A1 | 20-04-1995 |
| | | US 6107301 A | 22-08-2000 |
| | | ZA 9407921 A | 11-04-1996 |
| <hr/> | | | |